

REIVINDICACIONES MODIFICADAS-FEBRERO DE 2019**Solicitud de patente No. NC2017/0002166**

1. Una proteína de fusión caracterizada porque comprende:

(a) un primer polipéptido que comprende interleucina-2 (IL-2); y

(b) un segundo polipéptido, fusionado dentro del marco de lectura al primer polipéptido mediante un enlazador, donde el enlazador consiste de la SEC ID NO: 13, y en donde, el segundo polipéptido comprende un dominio extracelular de receptor de interleucina 2 alfa (IL-2R α), que es capaz de unirse a IL-2,

en donde la proteína de fusión tiene actividad IL-2.

2. La proteína de fusión de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína de fusión tiene una potencia incrementada de IL-2 en comparación con IL-2 nativa.

3. La proteína de fusión de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la proteína de fusión tiene una estimulación de IL-2 persistente incrementada de IL-2R que porta linfocitos *in vivo*, en comparación con IL-2 nativa.

4. La proteína de fusión de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde el primer polipéptido comprende IL-2 con 95% o mayor de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:2.

5. La proteína de fusión de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en donde el segundo polipéptido comprende el dominio extracelular de IL-2R α con 95% o mayor de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:7.

6. La proteína de fusión de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizada porque el primer polipéptido que comprende IL-2 tiene 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 2.

7. La proteína de fusión de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizada porque el segundo polipéptido comprende el dominio extracelular de IL-2R α tiene 99% o mayor de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:7.

8. La proteína de fusión de la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 26, 27, 36, 37, 57, o 59.

9. La proteína de fusión de la reivindicación 8, caracterizada porque comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26.

10. La proteína de fusión de la reivindicación 1, caracterizada porque la proteína de fusión comprende:
la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62.

11. Un polinucleótido caracterizado porque comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

12. Una célula hospedera caracterizada porque comprende el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la célula hospedera es una célula CHO o una célula COS.

13. Un método para producir la proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque dicho método comprende i) introducir en una célula hospedera un polinucleótido que codifica la proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y ii) expresar la proteína de fusión en la célula hospedera.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el polinucleótido que codifica la proteína de fusión está unido operativamente a un promotor activo en la célula hospedera.

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. 13326. 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 4 a 8 y 12

El examinador menciona que las reivindicaciones 4 a 8 y 12 carecen de sustento porque reclaman secuencias que tienen 85%, 90%, 95% o 99% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 2,7,26,27,36,37,57,59 o 62, sin embargo, no se evidencia en la descripción la obtención de secuencias con dichos porcentajes de identidad. El examinador sugiere definir las secuencias mediante su SEQ ID NO.

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 de tal forma que mencionan al menos el 95% de identidad de secuencia.

Adicionalmente, es importante mencionar que la descripción proporciona revelación explícita para las variantes de IL-2 y/o IL-2R α . Ver por ejemplo, las páginas 15, 19, 22. Adicionalmente, la descripción se refiere a secuencias adicionales de IL-2 en la descripción páginas 18 y 19 y en la US 20060269515 y 20060160187 y WO 99/60128. Cada secuencia de péptidos comprende varias sustituciones, inserciones, supresiones y truncaciones en comparación con la IL-2.

Aún más, la descripción explica la secuencia de identidad utilizada en la presente revelación y en las reivindicaciones, en las páginas 65 y 66 a 68. La descripción también aclara el término "variante de polinucleótidos" en las páginas 29, 32 y 33. En particular, se menciona que:

Las variantes de polinucleótidos y proteínas también abarcan secuencias y proteínas derivadas de un procedimiento mutagénico y recombinogénico como transposición de secuencias de ADN. Con tal procedimiento, uno o más diferentes dominios extracelulares de IL-2R α o secuencias de codificación de IL-2 pueden ser manipulados para crear un nuevo dominio extracelular de IL-2R α o polipéptidos de IL-2 que poseen las propiedades deseadas. De esta manera, las bibliotecas de polinucleótidos recombinantes se generan a partir de una población de polinucleótidos de secuencia relacionada que comprenden regiones de secuencia que tienen una identidad de secuencia sustancial y se pueden recombinar homológamente *in vitro* o *in vivo*.

En la página 32. La descripción enumera ejemplos de tales técnicas de transposición de secuencias de ADN. Por lo tanto, la descripción originalmente presentada muestra que las técnicas de producir variantes de polipéptidos con porcentaje de identidad, o sustituciones inserciones, supresiones o truncaciones eran bien conocidas en el momento de presentación de la solicitud.

Dado el amplio conocimiento disponible en el arte y las referencias específicas al conocimiento en la descripción tal como fue presentada, mi representada respetuosamente

afirma que una persona versada en la materia habría llegado a la conclusión razonable de que los inventores poseían la materia objeto de una identidad de secuencia del 95% o superior, como se menciona en las reivindicaciones 4-8 y 12.

De esta manera se da por superada la anterior observación.

1.1.2 Reivindicaciones 8 y 12

El examinador menciona que las reivindicaciones 8 y 12 en sus literales b) presentan problemas de dependencia porque no incluyen todas las características técnicas de la reivindicación 1, de la cual dependen. Las reivindicaciones reclaman secuencias que tienen 85%, 90%, o 95% de identidad de secuencia con las SEQ ID NO: 26,27,36,37,57,59 o 62, lo cual incluye secuencias que no comprenden el enlazador de SEQ ID NO:13. El examinador sugiere eliminar los porcentajes de identidad o aclarar que la SEQ ID NO:13 debe estar presente en la proteína de fusión y que dichos porcentajes de identidad se refieren únicamente a las secuencias del polipéptido de IL-2 o de IL-2R α .

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 la reivindicación 8 y la reivindicación 12 (ahora reivindicación 10) se lee la secuencia de aminoácidos de (i) cualquiera de las SEQ ID NOS: 26, 27, 36, 37,57, o 59 o (ii) SEQ ID NO: 62, respectivamente.

Por lo anteriormente expuesto, se supera las anteriores observaciones.

1.1.3 Reivindicación 11

Su Despacho menciona que la reivindicación 11 carece de sustento porque menciona que la proteína de fusión comprende "*uno o más sustituciones, supresiones, truncamientos, o inserciones en el dominio extracelular de IL-2R α* ", sin especificar la modificación y su posición, por lo cual la reivindicación abarca una cantidad de posibilidades que exceden lo desarrollado por el solicitante.

El examinador sugiere restringir la solicitud a aquello que ha sido obtenido y probado en el capítulo descriptivo, donde se presenta evidencia para las sustituciones R35T y R36S en el dominio extracelular de IL-2R α .

Respetuosamente mi representada no está de acuerdo con la anterior observación. Sin embargo, solamente con el fin de agilizar el trámite de la solicitud en estudio, se eliminó la reivindicación 11.

2. **Novedad de las reivindicaciones 8 y 12**

Su Despacho menciona que el documento **D3** "*Protease activated cytokines*"(WO2011/123683) afecta la novedad de las reivindicaciones 8 y 12.

En forma resumida el examinador argumenta lo siguiente:

- Reivindicación 8

"Se estudiará la reivindicación 8 en lo referente a su literal b) como una reivindicación independiente.

El examinador hace la siguiente comparación:

Características Esenciales	D3
Proteína de fusión que comprende	Polipéptido quimérico que comprende
Una secuencia que tiene 85%, 90%, o 95% de identidad de secuencia o mayor con cualquiera de las SEQ ID NOS: 26, 27, 36, 37, 57, o 59	Una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 31-50 (Pág. 38, reiv. 28) Las SEQ ID NO: 45, 31, 32 y 49 presentan más de 95% de identidad con las SEQ ID NO: 26, 27, 36, 37, 57 y 59 (Ver alineamientos)

El examinador afirma que de acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la proteína de fusión de la reivindicación 8 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, el cual da a conocer una proteína quimérica que comprende un primer polipéptido de IL-2, un segundo polipéptido que comprende un enlazador escindible por proteasa y un tercer polipéptido que comprende la cadena alfa del receptor IL-2.

- Reivindicación 12

Con relación a la reivindicación 12 el examinador hace la siguiente comparación:

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

Características Esenciales	D3
Proteína de fusión que comprende	Polipéptido quimérico que comprende
una secuencia que tiene 85%, 90%, o 95% o mayor de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 62	Una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO: 31-50 (Pág. 38, reiv. 28). La SEQ ID NO: 45 presenta 98.08% de identidad con la SEQ ID NO: 62 (Ver alineamiento)

El examinador afirma que según la tabla anterior, las características esenciales de la proteína de fusión de la reivindicación 12 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, el cual da a conocer una proteína quimérica que comprende un primer polipéptido de IL-2, un segundo polipéptido que comprende un enlazador escindible por proteasa y un tercer polipéptido que comprende la cadena alfa del receptor IL-2.

El examinador también menciona que si bien las reivindicaciones 8 y 12 son dependientes de la reivindicación 1, reclaman secuencias 85%, 90%, 95% idénticas a las SEQ ID NO: 26, 27, 36, 37, 57, 59 o 62 por lo que se incluyen secuencias que a pesar de tener dichos porcentajes de identidad, no comprenden la SEQ ID NO:13 y no presentan el efecto técnico esperado, lo cual carece de sentido. El examinador reitera que no existe sustento con pruebas técnicas en el capítulo descriptivo para reclamar secuencias con dichos porcentajes de identidad.

3. Modificación voluntaria

Con el fin de subsanar las anteriores observaciones y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, el cual comprende 14 reivindicaciones. El nuevo pliego reivindicatorio está totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

- El sustento de la modificación de las reivindicaciones 4 y 6 se encuentra en la página 19 de la memoria descriptiva.

- El sustento de la modificación de las reivindicaciones 5 y 7 se encuentra en la página 22 de la memoria descriptiva.
- El sustento de la modificación de las reivindicaciones 8 y 12 se encuentra en la página 15, 19 y en la página 22 de la memoria descriptiva.
- El sustento de la modificación de la reivindicación 11 se encuentra a lo largo de la descripción de la presente invención, en particular en la página 30 de la memoria descriptiva.
- Argumentos en favor de la novedad de las reivindicaciones 8 y 12 con respecto al documento D3.

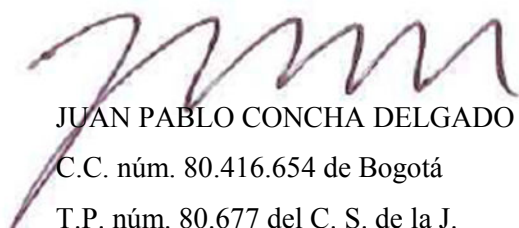
Respetuosamente mi representada no está de acuerdo con los argumentos de su Despacho. Sin embargo, solo con el fin de agilizar el trámite de la presente solicitud de patente, se modificó la reivindicación 8 y la reivindicación 12 (ahora corresponde a la reivindicación 10) se menciona la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 26, 27, 36, 37, 57 o 59 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO 62. Todas las secuencias enumeradas en la reivindicación 8 y la reivindicación 12 (ahora la reivindicación 10) incluyen la SEQ ID NO: 13.

El documento D3 no enseña ni sugiere una proteína de fusión IL-2 / IL-2R α que también comprende el enlazador específico (G₃S)₃, SED ID NO: 13, como se menciona en la reivindicación 1, y requerido por la reivindicación 8 y la reivindicación 12 (ahora corresponde a la reivindicación 10). En lugar del enlazador (G₃S)₃, el documento D3 enseña los enlazadores (G₄S)₄, por ejemplo, (G₄S)₄. Por lo tanto, debido a que el enlazador específico está ausente en el documento D3, la reivindicación 8 y la reivindicación 12 (que ahora es la reivindicación 10) son novedosas sobre D3.

Con las modificaciones efectuadas al pliego reivindicatorio y con los argumentos arriba mencionados, es claro que el documento D3 no afecta la novedad de las reivindicaciones 8 y 12 de la solicitud en estudio.

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 reivindicatorio modificado conformado por 14 reivindicaciones
 - Pago de examen de patentabilidad.

BOGMGT/BOGDMS-#5710580-V1-P1701-MEMO_RESP_SEGUNDO_FONDO.DOC



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0002166
Recibo: 19-7213
Fecha: 04/02/2019

JUAN PABLO CONCHA DELGADO
CC: 80.416.654
Pago PSE No: 255753
CUS: 410518272

Patente PCT
PROTEÍNAS DE FUSIÓN DE INTERLEUCINA 2 / RECEPTOR DE INTERLEUCINA-2 ALFA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600