

Punto V

Declaración motivada con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respalden dicha declaración

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 119, 121-137, 141,143-168, 172-226 sobre la cuestión de si son patentables, no existe ningún criterio unificado en los Estados contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentable el objeto de las reivindicaciones sobre el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, las reivindicaciones de un compuesto conocido para su primer uso en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1 BASE DE DATOS UniProt [En línea] 20 de junio 2018 (2018-06-20), "SubName: Full=Plasminogen activator, urokinase {ECO:0000313 Ensembl:ENSPAP00000025696}; XP055682907, recibido de EBI acceso no. UNIPROT:AOA2R9BBQ2
- D2 US 2006/142195 A1 (MEDCALF ROBERT L [AU]) 29 junio 2006 (2006-06-29) citado en la solicitud
- D3 SHINGO TSUJI ET AL: "The effects of amino-acid mutations on specific interactions between urokinase-type plasminogen activator and its receptor:molecular orbital calculations", JOURNAL OF MOLECULAR GRAPHICS AND MODELLING, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 29, no. 8, 7 Abril 2011 (2011-04-07), páginas 975-984, XP028223708, ISSN: 1093-3263, DOI: 10.1016/J.JMGM.2011.04.003
- D4 US 5 728 564 A (SAMBROOK JOSEPH F [US] ET AL) 17 marzo 1998 (1998-03-17)citado en la solicitud
- D5 EP 0 336 508 A1 (LEUVEN K U RES & DEV [BE]; COLLEN DESIRE JOSE [BE]) 11 Octubre 1989 (1989-10-11)
- D6 EP 0 387 380 A1 (BEHRINGWERKE AG [DE]) 19 septiembre 1990 (1990-09-19)
- D7 US 5 472 692 A (LIU JIAN-NING [US] ET AL) 5 diciembre 1995 (1995-12-05)
- D8 EP 0 266 032 A1 (BEECHAM GROUP PLC [GB]) 4 mayo 1988 (1988-05-04)

Novedad, Artículo 33(2) PCT

D1 da a conocer una entrada de la base de datos que describe una secuencia completamente idéntica a la Seq ID No 2 excepto por una mutación correspondiente a V41L. Debido a la enmienda en la reivindicación 1, este documento no está en contra de la novedad.

Una nueva búsqueda de secuencia no reveló ninguna otra secuencia relevante revelada.

Paso inventivo, Artículo 33(3) PCT

La técnica previa más cercana D2 describe no sólo variantes de t-PA sino también variantes de uroquinasa que tienen modificaciones. Estas modificaciones dan como resultado, en comparación con la secuencia de tipo salvaje, un aumento de la actividad enzimática en presencia de fibrina (V420, T421, D422, S423), reducen la estabilidad de la conformación catalítica activa en ausencia de fibrina (posición 194) y una mutación puntual que previene la catálisis de plasmina (I275) (véanse las reivindicaciones 24 a 30).

La diferencia reside en las posiciones de las sustituciones presentes. El efecto técnico de dichas mutaciones es un aumento de la actividad/especificidad para la proteína del complemento C3.

El problema a resolver es la provisión de uroquinasas mutantes que tienen una actividad/especificidad aumentada para la proteína del complemento C3.

Las soluciones a dicho problema (como se define en la reivindicación 1) se consideran inventivas. A pesar de la edad relativa de la proteína uroquinasa en la ciencia, se sabe poco acerca de ciertas modificaciones y sus efectos. Hay informes sobre modificaciones específicas de la proteína (D3-D8), pero nada en la dirección de alteraciones en la activación del complemento. Además, esto no es obvio en vista del conocimiento del experto que trabaja en el campo de las serina proteasas.

Aplicabilidad industrial, Artículo 33(4) PCT

La aplicación encuentra su uso en el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con la coagulación sanguínea y la actividad uroquinasa.

Punto VIII

Algunas observaciones sobre la solicitud internacional

La reivindicación 1 también se refiere a sustituciones con aminoácidos no naturales. Usando la descripción, queda claro lo que se pretende.

La expresión "numeración de acuerdo con quimotripsina" se considera clara para el experto en la materia.

Las reivindicaciones 58 y 59 se refieren a una prueba de incubación que indica un período de tiempo, pero sin indicación de temperatura. Esta información faltante podría ser importante.

Las reivindicaciones 120 y 234-243 utilizan la expresión "para uso para tratamiento". Dependiendo de la Ley de Patentes de un Estado designado, esta redacción podría tener una interpretación diferente.

HOFFMANN EITLE

HOFFMANN EITLE | Postfach 81 04 20 | 81904 München
Oficina de Patentes Europea

80298 Munich

ArabellastraRe 30
81925 München
Deutschland | Alemania

T +49. (0)89. 92 409. 0
F +49. (0)89. 91 83 56

pm@hoffmanneitle.com
www.hoffmanneitle.com

HOFFMANN EITLE
Patent- und Rechtsanwälte
Partnerschaftsgesellschaft mbB

Dr. James Ogle
jogle@hoffmanneitle.com

Munich, 2 de octubre de 2020

Nuestra Ref.: 223 260 ml0/m30/liw
International Application PCT/US2019/068839 CATALYST BIOSCIENCES, INC.

Representación como sub-agente para representar al solicitante
específicamente ante la EPO ya que IPEA es asumida por

Hoffmann Eitle PartmbB
Asociación No. 151

Por la presente, se solicita un examen preliminar internacional de
conformidad con el art. 31 (1) PCT.

Favor de cargar la tarifa de tramitación y la tarifa de examen preliminar
internacional de nuestra cuenta de depósito de acuerdo con las
instrucciones de débito electrónico adjuntas.

El solicitante presenta lo siguiente de conformidad con el Artículo 34 (2) (b) del PCT, en
respuesta a la Opinión escrita de la Autoridad encargada de la búsqueda internacional enviada
por correo el 11 de mayo de 2020.

MUNICH
LONDRES
DÜSSELDORF
HAMBURGO
MILÁN*
MADRID*
AMSTERDAM*

Los profesionales de HOFFMANN EITLE incluyen:

Abogados de Patentes Europeas
Patentanwälte | Abogados de patentes alemanes
Rechtsanwälte | Abogados alemanes en Abogados de
patentes británicos (regulado por IPReg) Abogados
de patentes italianos
Abogados de Patentes españoles
Abogados de Patentes neerlandeses
Abogados de Patentes belgas
Abogados de Marcas Europeas
Abogados de Diseño Europeos

Partnerschaftsregister Amtsgericht München | PR 1372

Eine Liste der Partner i.S.d. PartGG ist in unseren Büros und unter www.hoffmanneitle.com/partner einsehbar.

Una lista de miembros de la sociedad está abierta a la inspección en nuestras oficinas y en www.hoffmanneitle.com/partner.

* Die Büros in Mailand, Madrid und Amsterdam sind unabhängige Unternehmen und handeln in Kooperation mit HOFFMANN EITLE PartmbB. Las oficinas de Milán, Madrid y Ámsterdam son entidades legales independientes que actúan en cooperación con HOFFMANN EITLE PartmbB.

1 Enmiendas a las reivindicaciones

El conjunto de reivindicaciones de las reivindicaciones 1-243 se contiene para su examinación bajo el Capítulo II de PCT. También se adjunta una segunda copia que muestra las enmiendas, para conveniencia del examinador.

Todas las modificaciones se realizan sin perjuicio de los derechos del solicitante. Las presentes modificaciones de la reivindicación no abandonan ninguna materia objetivo. El Solicitante se reserva el derecho de restablecer cualquier materia objetivo contenida en cualquier parte de la solicitud tal como se presentó originalmente durante el procesamiento futuro de esta solicitud, incluso en las fases nacional o regional, o en las solicitudes derivadas de esta solicitud, incluidas las continuaciones o las solicitudes divisionales basadas en esta solicitud.

La reivindicación 1 se ha modificado para eliminar la modificación de V41L y para incorporar la reivindicación dependiente 4 para decir que la proteína del complemento es C3. También se pueden encontrar bases adicionales a lo largo de la solicitud presentada, que describe que el activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (u-PA) se modifica para escindir C3 en un sitio en el que la activación del complemento se inhibe o reduce en comparación con un polipéptido de u-PA no modificado que no contiene la(s) modificación(es). Ver, por ejemplo, en la página 5, línea 20 a la página 6, línea 18, que recita (**énfasis agregado**):

Entre los polipéptidos activadores de plasminógeno de tipo uroquinasa modificados (u-PA) proporcionados en este documento se encuentran aquellos que contienen una o más modificaciones de aminoácidos seleccionadas entre reemplazos correspondientes a R35Q, H37Y, V41R, V41L, Y40Q, DGOaP, L97bA, T97ai y H99Q, y modificaciones conservadoras de aminoácidos para el mismo, por lo que el polipéptido u-PA modificado tiene una actividad/especificidad incrementada para una proteína del complemento en comparación con la forma activa no modificada del polipéptido u-PA, donde: las modificaciones de aminoácidos se seleccionan entre reemplazos, inserciones y deleciones; los residuos correspondientes pueden determinarse por alineación con la forma madura de u-PA; el polipéptido de u-PA modificado escinde una proteína del complemento para inhibir o reducir de ese modo la activación del complemento en comparación con el polipéptido de u-PA no modificado que no contiene las modificaciones de aminoácidos; los residuos se numeran mediante la numeración de quimotripsina; el polipéptido de u-PA no modificado comprende la secuencia indicada en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-6 (u-PA de longitud completa humana de tipo salvaje, u-PA de dominio de proteasa (catalítico) de tipo salvaje, u-PA maduro de tipo salvaje, u-PA de longitud completa con el reemplazo correspondiente a C122S, dominio de proteasa u-PA con la sustitución correspondiente a C122S, y u-PA maduro con la sustitución correspondiente a C122S) y fragmento catalíticamente activo del mismo que incluye el/los reemplazo(s) de aminoácidos. Las modificaciones conservativas se seleccionan entre R35Y, <F o N; H37 R, Q, E, W o F, V41K, D60aS,

T97aD, L o V, L97bG oS y H99N, mediante la numeración de quimotripsina.

En particular, entre estos polipéptidos activadores de plasminógeno (uPA) de tipo uroquinasa modificados están los que contienen una o más modificaciones de aminoácidos seleccionadas entre reemplazos correspondientes a R35Q H37Y, V41R, V41L, Y40Q, D60aP, L97bA, T97aI y H99Q.

Los polipéptidos de u-PA modificados tienen una actividad y/o especificidad reducida para la escisión de una secuencia de sustrato en plasminógeno. La proteína del complemento para la que los polipéptidos tienen mayor especificidad/actividad es C3; la escisión inactiva C3. Un ejemplo de sitios de escisión está dentro del sitio activo de C3. Entre los polipéptidos de u-PA modificados se encuentran aquellos que tienen una actividad aumentada para la escisión de C3 que es al menos 3 veces mayor que el polipéptido de u-PA sin modificar de SEQ ID NO: 5 (dominio de proteasa con el reemplazo de C122S).

Vea también, por ejemplo, la página 74, líneas 21-26, que recitan:

En el presente documento se proporcionan polipéptidos modificados del activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (u-PA) que se modifican de modo que escinden secuencias inhibitoras en C3, de modo que se inhibe la activación de C3 en fragmentos C3a y C3b. La actividad/especificidad de los polipéptidos de u-PA modificados proporcionados en este documento es tal que escinden C3 con mayor actividad y/o especificidad o kcat/km en comparación con el polipéptido de u-PA no modificado, en particular de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-6.

La base de la enmienda también se puede encontrar, por ejemplo, en la sección C., comenzando en la página 84, línea 25, que detalla C3 como un objetivo de los polipéptidos de u-PA modificados y el papel de C3 en la inhibición de la activación del complemento.

La reivindicación 1 también se modifica para incorporar una limitación de la reivindicación 8 para indicar que el polipéptido de u-PA modificado tiene al menos un 85% de identidad de secuencia con el polipéptido de u-PA modificado no modificado de cualquiera de las SEC ID No. 1-6.

Se enmienda además la reivindicación 1 para reemplazar la palabra "reemplazos" por "modificaciones". La base para las enmiendas se puede encontrar, por ejemplo, en la memoria descriptiva en la página 99, líneas 25 a la página 100, línea 4, que recita **(énfasis agregado):**

Los polipéptidos de u-PA modificados proporcionados en este documento contienen una o más modificaciones de aminoácidos de manera que escinden la proteína C3 del complemento de una manera que da como resultado la inactivación o inhibición del complemento. Las modificaciones pueden ser una modificación de un solo aminoácido, como reemplazos (sustituciones) de un solo aminoácido, inserciones o

deleciones, o múltiples modificaciones a los aminoácidos, tales como múltiples reemplazos de aminoácidos, inserciones o deleciones. Ejemplos de modificaciones son reemplazos de aminoácidos, incluidos reemplazos de aminoácidos únicos o múltiples. La sustitución de aminoácidos puede ser una sustitución conservadora, tal como se expone en la Tabla 3, o una sustitución no conservadora, tal como cualquiera de las descritas en el presente documento. Los polipéptidos de u-PA modificados proporcionados en este documento pueden contener al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más posiciones modificadas en comparación con el polipéptido u-PA que no contiene la modificación.

La base de esta enmienda también se puede encontrar, por ejemplo, en la página 101, línea 17 a la página 102, línea 8. Además, también se pueden encontrar más bases para esta enmienda en la página 103, líneas 27-32, que recita:

En el presente documento se proporcionan polipéptidos de u-PA modificados que contienen una o más, incluidas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y más modificaciones de aminoácidos en un polipéptido u-PA y que escinde la proteína del complemento C3 de manera que el complemento se inhibe o inactiva. Las modificaciones se encuentran en la secuencia de aminoácidos primaria, e incluyen reemplazos, deleciones e inserciones de residuos de aminoácidos.

La reivindicación 2 también se ha modificado para hacer referencia a "modificaciones" y eliminar la modificación V41L.

Se ha eliminado la reivindicación 4. Las reivindicaciones posteriores se vuelven a numerar consecutivamente y se modifican para depender de las reivindicaciones reenumeradas.

Las reivindicaciones restantes y sus dependencias se han modificado para mantener la coherencia, incluso para actualizar los números de reivindicaciones y las dependencias, para recitar un lenguaje de reivindicaciones coherente en todas partes y para corregir errores tipográficos o gramaticales menores. Específicamente, las reivindicaciones 145, 155 y 233 se modifican para corregir las dependencias de las reivindicaciones. Además, las reivindicaciones 123, 151 y 212 se modifican para hacer referencia al antecedente correcto. Las reivindicaciones 1, 70, 88, 104, 137, 138, 165, 183, 196, 224 y 240 se enmiendan para corregir errores gramaticales o tipográficos obvios. Las reivindicaciones 1, 2, 26 y 240-244 se modifican para abordar las objeciones establecidas en la Opinión escrita.

A menos que se indique lo contrario, se hace referencia a las reivindicaciones numerándolas antes de la enmienda a lo largo de esta presentación.

No se ha añadido ningún asunto con estas enmiendas.

2 Argumentos

La Opinión Escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional cita:

D1 UniProt Acceso No. A0A2R9BBQ2 (activador de plasminógeno, uroquinasa)

D2 Publicación de EE. UU. No. 2006/142195

D3 Tsuji et al., "Los efectos de las mutaciones de aminoácidos en interacciones específicas entre el activador del plasminógeno de tipo uroquinasa y su receptor: Cálculos de orbitales moleculares ab initio", *Journal of Molecular Graphics and Modeling* 29: 975-984 (2011)

D4 Patente de Estados Unidos No. 5,728,564

D5 Publicación europea No. 0336508

D6 Publicación europea No. 0387380

D7 Patente de Estados Unidos No. 5,472,692

D8 Publicación europea No. 0266032

La Opinión Escrita reconoce que las reivindicaciones originales 1 a 244 poseen aplicabilidad industrial y que las reivindicaciones 3-7, 10, 12-24, 29-56, 64-110 y 112-244 son novedosos e inventivos, pero alega que las reivindicaciones 1, 2, 8, 9, 11, 25-28, 57-63 y 111 carecen de novedad y actividad inventiva sobre D1 y/o D2. El solicitante atraviesa estas caracterizaciones de la técnica anterior por al menos las siguientes razones.

2.1 Novedad

Las reivindicaciones 1, 2, 8, 9, 11, 25-28, 57-63 y 111 se rechazan por carecer de novedad sobre la referencia **D1** porque la Opinión escrita alega que **D1** divulga una entrada de la base de datos que revela una secuencia que supuestamente es completamente idéntica a la SEQ ID NO 2 excepto por una mutación que supuestamente corresponde a V41L. La Opinión Escrita concluye que "una simple delección de dicho mutante no nuevo del alcance de las reivindicaciones devolvería la novedad".

D1 es la entrada UniProt para la forma madura del chimpancé pigmeo de tipo salvaje (*Bonobo*) u-PA. La porción del dominio de proteasa parece ser casi 100% idéntica a SEQ ID NO: 2 (dominio de proteasa de uPA humano), excepto que **D1** contiene L en el residuo 41.

Sin perjuicio de las reivindicaciones 1 y 2 se modifican para eliminar la modificación V41L. Por tanto, como se enmienda, ninguna de las reivindicaciones menciona un polipéptido de u-PA modificado que contiene sólo el reemplazo de V41L.

Las afirmaciones son novedosas sobre D1 y cualquier otra referencia de la que tenga conocimiento el Solicitante.

2.2 Actividad inventiva

También se alega que las reivindicaciones 1, 2, 8, 9, 11, 25-28, 57-63 y 111 carecen de actividad inventiva.

La Opinión Escrita afirma que la técnica anterior más cercana es **D2**, que enseña variantes de uroquinasa que resultan en una mayor actividad enzimática en presencia de fibrina (modificaciones en V420, T421, D422, S423), reducen la estabilidad de la conformación catalítica activa en ausencia de fibrina (en la posición 194), y también enseña una mutación puntual que previene la catálisis de plasmina (en 1275). La Opinión Escrita afirma que la diferencia entre **D2** y el tema actualmente reclamado reside en las posiciones de las presentes sustituciones, y que esta característica técnica distintiva está directamente asociada con el efecto técnico de aumentar la actividad/especificidad para la proteína del complemento C3.

Todos los documentos D2-D8 se citan bajo la categoría de "A" que indica un documento que define el Estado general de la técnica que no se considera de relevancia particular. Ninguno de **D2-D8** enseña o sugiere un u-PA modificado que contenga cualquiera de las modificaciones enumeradas en la reivindicación 1 que tenga una actividad/especificidad aumentada para C3.

Ni **D1** ni **D2**, ni ninguna de las referencias adicionales **D3-D8**, enseñan un u-PA modificado que tenga cualquiera de las modificaciones enumeradas y una mayor actividad/especificidad para una proteína del complemento que es C3, en comparación con el polipéptido de u-PA no modificado expuesto en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-6 o un fragmento catalíticamente activo que no contiene las modificaciones.

La reivindicación 1 se ha enmendado para incorporar la limitación de la reivindicación 4, es decir, para decir que la proteína del complemento es C3. Por tanto, las reivindicaciones se modifican para citar polipéptidos de u-PA modificados que la ISA considera inventivos.

Al menos por estas razones, el Solicitante presenta respetuosamente que las reivindicaciones enmendadas poseen una actividad inventiva sobre el arte citado y solicita el retiro de esta objeción.

2.3 Respuesta a observaciones adicionales (punto VIII)

2.3.1 Las modificaciones de la reivindicación 1 no se limitan a reemplazos

La **reivindicación 1** se alega que no está clara porque la Opinión Escrita objeta la recitación de que las modificaciones pueden ser reemplazos, inserciones y deleciones, pero el primer párrafo de la reivindicación recita que las modificaciones son reemplazos.

Las modificaciones indicadas en la reivindicación 1 son reemplazos, pero las modificaciones en u-PA no se limitan a reemplazos (ver, por ejemplo, la reivindicación dependiente 8). Para mayor claridad, la reivindicación 1 se enmienda para reemplazar la palabra "reemplazos" por "modificaciones" en el primer párrafo de la reivindicación 1. La reivindicación 2 también se enmienda para mencionar modificaciones. Por tanto, las reivindicaciones claramente se refieren a un u-PA modificado que contiene modificaciones seleccionadas entre reemplazos, inserciones y eliminaciones.

2.3.2 La reivindicación 1 indica claramente que la función del u-PA modificado es mayor y, por lo tanto, se asocia con una mayor inhibición o reducción de la activación del complemento.

También se objeta a **la reivindicación 1** porque el "tercer párrafo compara una función con la del u-PA no modificado. Esto es sin indicar igual, mayor o menor".

El solicitante discrepa respetuosamente. La reivindicación 1 dice que el "polipéptido de u-PA modificado escinde una proteína del complemento para **inhibir o reducir** de ese modo la activación del complemento en comparación con el polipéptido de u-PA no modificado" (énfasis añadido). Por tanto, está claro que el polipéptido de u-PA modificado reduce la activación del complemento en comparación con el polipéptido de u-PA no modificado.

2.3.3 La numeración de quimotripsina es clara para el experto en la técnica.

Se objeta **la reivindicación 1** porque se alega que no está claro el uso de la numeración de quimotripsina. La Opinión Escrita afirma que u-PA (SEQ ID NO: 2) supuestamente no se alinea con el polipéptido de quimotripsina maduro (SEQ ID NO: 76).

El solicitante solicita respetuosamente la reconsideración del rechazo. El alineamiento de un dominio de proteasa de otra proteasa, tal como el dominio de proteasa de u-PA, puede realizarse con quimotripsina. Se trata de una nomenclatura estándar que se describe y define en la solicitud y es comprendida por el experto en la materia.

Específicamente, los residuos catalíticamente esenciales S195, H57, N102 en la quimotripsina, que son invariantes en todas las serina proteasas, se alinean con u-PA para definir el número de residuos correspondiente; los aminoácidos del polipéptido u-PA que corresponden a los aminoácidos de la quimotripsina reciben entonces la numeración de los aminoácidos de la quimotripsina. A pesar de una baja identidad de secuencia general con quimotripsina, la alineación con estos residuos requeridos permite un sistema de numeración consistente y usado convencionalmente. La numeración de quimotripsina es consistente entre todas las formas de u-PA (propéptidos, maduro y dominio de proteasa). Usar una numeración diferente a la de quimotripsina sería confuso, ya que las reivindicaciones abarcan las diversas formas de u-PA modificado.

La numeración de quimotripsina es el esquema de numeración estándar utilizado por un experto en la técnica de las serina proteasas. Como es conocido por los expertos en la técnica, la numeración de quimotripsina fue desarrollada por Bode *et al.* (The EMBO Journal (1989) 8:3467-3475), donde la numeración de residuos de la serina proteasa trombina se "obtuvo sobre con base en equivalencias topológicas con quimotripsinógeno bovino". Por tanto, la numeración de quimotripsina se determina a partir de una alineación basada en la estructura basada en la equivalencia topológica de una secuencia con el quimotripsinógeno bovino. Los expertos en la técnica han adaptado el esquema de numeración como un esquema de numeración común para todas las serina proteasas de la familia de las quimotripsinas. En el esquema de numeración, se usa un sufijo para indicar una inserción de un aminoácido en una serina proteasa con respecto a la secuencia de referencia del quimotripsinógeno.

La numeración de quimotripsina permite una numeración constante de residuos entre todas las formas de a proteasas (precursores, cimógeno y formas maduras activadas). Además, la solicitud tal como se presentó de hecho incluye una Tabla 1 (p. 40-41 de la solicitud tal como se presentó) que establece clara e inequívocamente la equivalencia entre la numeración de residuos u-PA maduros relativos a la numeración de quimotripsina.

Una persona experta en el campo de las proteasas comprenderá fácilmente la numeración de quimotripsina; cambiar a un esquema de numeración diferente causaría, por otro lado, confusión. La numeración de quimotripsina de u-PA por alineación de u-PA con quimotripsina es bien conocida y se utiliza en toda la bibliografía (véase, por ejemplo, Spraggon et al. (1995) *Structure* 3:681-691; Hartley, B.S., (1974) *Symp. Soc. Gen. Microbiol.* 24: 151-182 (adjunto)). Un experto en la técnica puede alinear fácilmente el dominio de proteasa de u-PA con el dominio de proteasa de quimotripsina para identificar los aminoácidos correspondientes.

La solicitud presenta las mutaciones de cientos de mutantes basadas en la numeración de quimotripsina, y se define y describe en la solicitud tal como se presentó (Tabla 1, p. 40-41 de la solicitud tal como se presentó). La numeración de quimotripsina y la alineación de proteasas con quimotripsina se detallan en la solicitud presentada, por ejemplo, en la página 39, línea 6 a la página 40, línea 2, que recita:

Como se usa en este documento, la numeración de quimotripsina se refiere a la numeración de aminoácidos de un polipéptido de quimotripsina maduro de SEQ ID NO: 76. *El alineamiento de un dominio de proteasa de otra proteasa, tal como, por ejemplo, el dominio de proteasa de u-PA, puede realizarse con quimotripsina. En tal caso, los aminoácidos del polipéptido u-PA que corresponden a los aminoácidos de la quimotripsina reciben la numeración de los aminoácidos de la quimotripsina. Las posiciones correspondientes pueden ser determinadas por dicha alineación por un experto en la técnica usando alineaciones manuales o usando los numerosos*

programas de alineación disponibles (por ejemplo, BLASTP). Las posiciones correspondientes también pueden basarse en alineaciones estructurales, por ejemplo, utilizando alineaciones simuladas por ordenador de la estructura de la proteína. La recitación de que un aminoácido de un polipéptido corresponde a un aminoácido en una secuencia divulgada se refiere a los aminoácidos identificados tras la alineación del polipéptido con la secuencia divulgada para maximizar la identidad u homología (donde se alinean los aminoácidos conservados) usando un algoritmo de alineación estándar, tal como el algoritmo GAP. En la Tabla 1 se proporcionan los números de quimotripsina correspondientes de las posiciones de aminoácidos 159-411 del polipéptido u-PA establecido en la SEQ ID NO: 3. Las posiciones de aminoácidos relativas a la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 3 están en letra normal, los residuos de aminoácidos en esas posiciones están en negrita y los números de quimotripsina correspondientes están en cursiva. Por ejemplo, tras la alineación del dominio de serina proteasa de u-PA (SEQ ID NO: 2) con quimotripsina madura, la isoleucina (I) en la posición 159 en u-PA recibe el número de quimotripsina de 116. Los aminoácidos subsiguientes se numeran en consecuencia. En un ejemplo, una fenilalanina (F) en la posición del aminoácido 173 de u-PA maduro (SEQ ID NO: 3) corresponde a la posición F30 de aminoácido basada en la numeración de quimotripsina. Cuando existe un residuo en una proteasa, pero no está presente en la quimotripsina, el residuo de aminoácidos recibe una notación de letras. Por ejemplo, los residuos en quimotripsina que forman parte de un bucle con aminoácido 60 basado en la numeración de quimotripsina, pero que están insertados en la secuencia de u-PA en comparación con quimotripsina, se denominan, por ejemplo, D60a, Y60b o P60c. Estos residuos corresponden a D208, Y209 y P210, respectivamente, por numeración relativa a la secuencia de u-PA madura establecida en SEQ ID NO: 3.

Por lo tanto, el uso de la numeración de quimotripsina en la reivindicación es consistente con la comprensión de los expertos en la técnica y con la divulgación y descripción en la solicitud tal como se presentó.

2.3.4 Las reivindicaciones dependientes 8 y 9 no son más amplias que la reivindicación 1

Se objetan **las reivindicaciones 8 y 9** como poco claras porque supuestamente se refieren a polipéptidos de u-PA de un alcance más amplio que la reivindicación 1. La Opinión Escrita se opone a la reivindicación 8 porque "la reivindicación 1 está restringida a 6 secuencias de 'inicio' a las que se pueden hacer como máximo 9 modificaciones, estas reivindicaciones se refieren a un resultado final que tiene un 85% de identidad con cualquiera de dichas secuencias de 'inicio'". Por lo tanto, el número máximo de reemplazos supuestamente diferirá de acuerdo con la longitud de la 'secuencia de inicio', de 38 reemplazos a 64 reemplazos, que, según afirma la Opinión escrita, son más de lo que permite la reivindicación 1. La Opinión Escrita también objeta la reivindicación 9, que supuestamente recita un máximo de 15 reemplazos, por exceder el alcance permitido en la reivindicación 1. De manera similar se objeta la reivindicación 22.

El solicitante discrepa respetuosamente. El número de modificaciones depende de la longitud del polipéptido no modificado; eso no hace que las reivindicaciones sean confusas. La reivindicación 1 indica que el polipéptido de u-PA modificado comprende cualquiera de uno o más de los 9 reemplazos citados; este es un lenguaje abierto y no limitante. No hay limitación en la reivindicación 1 de que el polipéptido de u-PA modificado contiene solo los reemplazos enumerados, el polipéptido modificado puede comprender cualquier otro reemplazo, siempre que comprenda uno o más de los reemplazos enumerados en la reivindicación 1 y, como se enmendó, tiene al menos un 85% de identidad de secuencia con el polipéptido u-PA no modificado de cualquiera de las SEQ ID NO 1-6. Las reivindicaciones 8 y 9 son dependientes apropiadamente dado que recitan una limitación en el número de reemplazos.

No obstante, la reivindicación 1 se enmienda para incorporar la limitación de la reivindicación 8 para indicar que el polipéptido modificado tiene al menos un 85% de identidad de secuencia con el polipéptido no modificado de cualquiera de las SEQ ID No. 1-6. SEQ ID NOs. 1-6 exponen las secuencias de u-PA de longitud completa de WT, u-PA de dominio de proteasa de WT, u-PA madura de WT, u-PA de longitud completa con C122S, u-PA de dominio de proteasa con C122S y u-PA maduro con C122S, respectivamente. El número de reemplazos depende de la forma del polipéptido. Las reivindicaciones abarcan precursores, maduros y otras formas de polipéptidos de u-PA modificados. Como se muestra en la solicitud presentada, se describen y proporcionan diferentes formas de u-PA.

2.3.5 La reivindicación 26 indica que las modificaciones mencionadas en la Tabla 14 están en el dominio de proteasa de u-PA

Se objeta la **reivindicación 26** porque la Opinión Escrita alega que la tabla 14, a la que se hace referencia en la reivindicación, revela cadenas de mutación, y no dominios de proteasa, como se menciona en la reivindicación. La reivindicación 26 (renumerada como reivindicación 25) se enmienda para indicar que las modificaciones enumeradas en la tabla 14 están en el dominio de proteasa de u-PA, para mayor claridad.

2.3.6 Las reivindicaciones 59 y 60 podrían enmendarse en la fase regional.

Las reivindicaciones 59 y 60 se objetan porque las reivindicaciones se refieren a una prueba de incubación que indica un tiempo para la incubación, pero no indica una temperatura, que la Opinión Escrita considera una característica esencial de la reivindicación. **Las reivindicaciones 121 y 235-244** se objetan por no estar claras porque la Opinión escrita objeta la frase "para uso para tratar".

El solicitante discrepa respetuosamente de que las reivindicaciones no sean claras. Debido a que se trata de una solicitud internacional que se presentará en numerosas jurisdicciones que tienen diferentes estándares de claridad y apoyo, la resolución de este problema se difiere a la etapa nacional/regional. Se enmendarán las reivindicaciones, si es necesario, después de la entrada en la etapa nacional/regional.

2.3.7 Las reivindicaciones 240-244 están dirigidas a composiciones farmacéuticas.

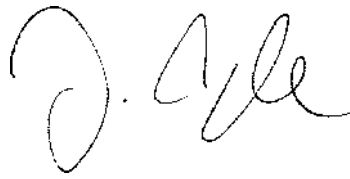
Se objetan **las reivindicaciones 240-244** porque las reivindicaciones se refieren al "método" de las reivindicaciones 239 y 235, cuando las reivindicaciones 239 y 235 están dirigidas a composiciones farmacéuticas. Las reivindicaciones 240-244 se modifican para corregir este error tipográfico obvio e inadvertido en cada reivindicación.

Las reivindicaciones cumplen los requerimientos de claridad.

3 Conclusión

La solicitud internacional cumple con los requerimientos de la PCT y sus regulaciones. Solicitamos la emisión de un informe de examen preliminar internacional positivo.

Sin embargo, si el Examinado considera que cualquiera de las objeciones sigue pendientes, solicitamos que se informe al representante tan pronto como sea posible. Por supuesto, estamos en la mejor disposición de discutir cualquier problema pendiente con el Examinado por teléfono. Alternativamente, solicitamos que se emita una comunicación adicional.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Ogle', with a large loop at the beginning and a stylized 'Ogle'.

OGLE, James Matthew, PhD European Patent Attorney Hoffmann Eitle PartmbB
Association No. 151

Encl.: Reivindicaciones enmendadas (limpias y con control de cambios)

Orden de débito electrónico para el pago de tarifas oficiales

Bode *et al.* (1989)

Hartley (1974)

Spraggon *et al.* (1995)