

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0005169

Solicitud de Patente de Invención titulada: “CONSTRUCTOS DE FUSIÓN QUE CODIFICAN POLIPÉPTIDOS DERIVADOS DE GENES DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS COL (SACOL) Y VACUNAS QUE LOS COMPRENDEN”

Solicitante: SOCPRA SCIENCES ET GÉNIE S.E.C.

Nuestra Ref.: P2019/000052

RESPUESTA AL OFICIO No. 10681, NOTIFICADO EL 12 DE JULIO DE 2021
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto de prorroga en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 37;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 1 a 11, las cuales encuentran soporte en el literal (a) de la antigua Reivindicación 1, en la antigua Reivindicación 2 y en las páginas 3, 4 19 24 y 36 a 39 del Capítulo Descriptivo.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“CONSTRUCTOS DE FUSIÓN QUE CODIFICAN POLIPÉPTIDOS DERIVADOS DE GENES DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS COL (SACOL) Y VACUNAS QUE LOS COMPRENDEN”

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones relacionadas al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 a 5 no tienen soporte en el Capítulo Descriptivo, dado que hacen referencia a un constructo de fusión caracterizado por la formula estructural X-A-ligante-B-Z cuyas regiones A y B pueden seleccionarse de hasta 13 o 4 polipéptidos, o de una polipeptídica derivada de *“un gen de un mismo operón” o cualquier secuencia de aminoácidos para dichos péptidos “por lo menos 60% idéntica” a los polipéptidos allí incluidos*. Sin embargo en el Capítulo Descriptivo no se evaluaron las múltiples opciones de constructos derivadas de dichas permutaciones. El Despacho sugiere limitar la materia reclamada a una razonable generación de los constructos polipéptidos ejemplificados en el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 1 no es clara porque incluye la expresión “idénticos o diferentes” lo que es contradictorio e impide establecer los límites de la materia que se desea reclamar. Además hace referencia a las Figuras o expresiones como *“codificado por un gen del mismo operón”, “un fragmento inmunogénico de por lo menos 13 aminoácidos consecutivos”, “una secuencia de aminoácidos por lo menos 60% idéntica en su totalidad” y “una variante*

inmunogénica que comprende por lo menos 13 aminoácidos consecutivos” consideradas imprecisas;

- las Reivindicaciones 2 a 5 no son claras porque caracterizan el constructo de fusión, mediante las expresiones *“codificado por un gen del mismo operón”*, *“un fragmento inmunogénico de por lo menos 13 aminoácidos consecutivos”*, *“una secuencia de aminoácidos por lo menos 60% idéntica en su totalidad”* y *“una variante inmunogénica que comprende por lo menos (...) aminoácidos consecutivos”* consideradas ambiguas, imprecisas y no permiten establecer la estructura de las regiones A y B;
- las Reivindicaciones 6 a 10 no son claras ni poseen soporte en el Capítulo Descriptivo porque hacen referencia a las regiones A y B del constructo señalando que pueden “comprender una o más” variantes de polipéptidos con hasta 60% de identidad con las secuencias incluidas o, uno o más fragmentos inmunogénicas de por lo menos 13 aminoácidos consecutivos de las secuencias incluidas. En donde la expresión “uno o más” y los porcentajes de identidad impiden caracterizar de manera apropiada las moléculas reclamadas.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa y clara para que la persona medianamente versada en la materia técnica sea capaz de reproducirla, ya que reclama de manera muy general las características técnicas del constructo de fusión pero solo se hace referencia a cuatro constructos de fusión que comprenden en sus regiones A y B los péptidos SEQ ID NO: 5 y 38, los péptidos SEQ ID NO: 1, 23 y 24, los péptidos SEQ ID NO: 23 y 21 o los péptidos SEQ ID NO. 3 y 55.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 1 a 37. Por lo que todas las objeciones relacionadas a estas, quedan totalmente superadas.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito señalarle al Despacho, que la nueva Reivindicación 1 ha sido drásticamente limitada a una composición que comprende constructos polipeptídicos que comprenden:

- SACOL0029 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 5,
- SACOL0442 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 29,
- SACOL0720 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 11,

- SACOL1867 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 38,
- SACOL1912 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 43 y
- SACOL2385 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 50.

Así, la nueva Reivindicación 1 reclama un constructos polipeptídicos, en donde cada uno de sus polipéptidos encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo y además se encuentran plenamente identificados por su secuencia de aminoácidos. De esta manera, la materia reclamada fue drásticamente limitada a una generalización bastante razonable y muy restrictiva respecto de la materia reclamada originalmente, de tal forma que para cualquier persona medianamente versada en la materia resultan claros, restringidos y comprensibles los límites de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

4. a- El Despacho señala que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de US20150132335 (D1).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende al menos un agente, en donde dicho agente es un polipéptido codificado por un gen seleccionado de: SACOL0029, SACOL0264, SACOL0442, SACOL0718, SACOL0720, SACOL1353, SACOL1416, SACOL1611, SACOL1944, SACOL2144, SACOL2365 o SACOL2599 basados en la nomenclatura del genoma de *S. aureus COL* (SACOL) depositado en NCBI como NC_002951.2. Se incluye un listado de secuencias en donde se refiere un polipéptido de 55 aminoácidos SEQ ID NO: 78, el cual es 100% idéntico a la SEQ ID NO: 5 de la solicitud.

El Despacho afirma que a diferencia entre la presente solicitud y el polipéptido de la composición de D1 consiste en que la solicitud se refiere a un constructo de fusión que comprende dos polipéptidos A y B idénticos o diferentes seleccionados de: SACOL0029 (SEC ID NOs: 5 y 121 a 131), SACOL0264 (SEC ID NO: 185), SACOL0442 (SEC ID NOs: 29 y 82 a 92), SACOL0718 (SEC ID NO: 186), SACOL0720 (SEC ID NOs: 11 y 109 a 120), SACOL1353 (SEC ID NO: 187), SACOL1416 (SEC ID NO : 188), SACOL1611

(SEC ID NO : 189), SACOL1867 (SEC ID NOs: 152 a 164), SACOL1912 (SEC ID NO : 43), SACOL1944 (SEC ID NO : 190), SACOL2144 (SEC ID NO : 191), SACOL2365 (SEC ID NO : 192), SACOL2385 (SEC ID NO : 50) o SACOL2599 (SEC ID NO : 193).

Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a a: (i) todas las 169 opciones de constructos de fusión derivados de las permutaciones de 13 polipéptidos para A y B, (ii) todos los constructos que comprendan polipéptidos codificados por genes similares a los allí referidos, (iii) todos los constructos que comprendan mínimo 13 aminoácidos de cualquiera de los polipéptidos mencionados o con hasta 60% identidad con cualquiera de los polipéptidos allí incluidos; ya que, no es posible correlacionar las pruebas técnicas del Capítulo Descriptivo asociadas a constructos que contienen regiones A y B con secuencias de aminoácidos específicas, con todos los constructos dentro del alcance reclamado.

Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar el polipéptido conocido en D1 con el fin de obtener un polipéptido alternativo?”

Sin embargo, D1 ya menciona que, los polipéptidos de la composición allí divulgada pueden ser modificados para incrementar su actividad, estabilidad, biodisponibilidad y/o reducir su toxicidad, por ejemplo, a través de la generación de variantes inmunogénicas como proteínas de fusión o proteínas quiméricas. Particularmente, se menciona el caso de la enterotoxina SACOL0442 que cuando se formula como único antígeno puede interferir con el sistema inmune y la producción de anticuerpos, siendo toxica para el huésped, pero que, cuando se combina con SACOL072 muestra una disminución en su actividad de enterotoxina.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a generar variantes inmunogénicas de tipo proteínas de fusión de los polipéptidos de la composición del documento D1 y llegaría así, al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que, los polipéptidos de la composición farmacéutica pueden comprender: polipéptidos codificados por otro gen de un mismo operón de uno de los genes mencionados, polipéptidos que comprenden secuencias de aminoácidos al menos 60% idénticas con las de los polipéptidos referidos, polipéptidos que comprendan fragmentos inmunogénicos o variantes inmunogénicas de los genes referidos o ácidos nucleicos que codifiquen dichos polipéptidos.

El Despacho específicamente señala que D1 incluye una modalidad que comprende, un fragmento inmunogénico de SACOL042 seleccionado de la SEQ ID NO: 18 o 19 y un fragmento inmunogénico de SACOL0720 que comprende la SEQ ID NO: 20, 21, 22 o 23. Dichas SEQ ID NO: 18 a 23 son 100% idénticas a los respectivos péptidos antigénicos SEQ ID NO: 1, 34 y 21 a 24 de la presente solicitud.

b- i) En primer lugar, es importante señalar nuevamente que la presente invención fue drásticamente limitada a una composición que comprende constructos polipeptídicos que comprenden los polipéptidos SACOL0029, SACOL0442, SACOL0720, SACOL1867, SACOL1912 y SACOL2385.

ii) Ahora bien, y teniendo en cuenta que el Despacho señala que “no es posible correlacionar las pruebas técnicas del capítulo de descriptivo asociadas a constructos que contienen regiones A y B con secuencias de aminoácidos específicas”¹ me permito llamar la atención al Capítulo Descriptivo, como sigue:

El ejemplo 1 enseña que una mezcla de seis construcciones: SACOL0029 (SEQ ID NO: 5), SACOL0442 (SEQ ID NO: 29), SACOL0720 (SEQ ID NO: 11), SACOL1867 (SEQ ID NO: 38), SACOL1912 (SEQ ID NO: 43), y SACOL2385 (SEQ ID NO: 50) "Vacuna #1" fue probada en vacas Holstein. La mezcla de estas seis construcciones mostró un aumento de IgG, IgG1 e IgG2 en la leche (respuesta inmune humoral) y un aumento de CD4+ y CD8+ (respuesta inmune celular). Ver Figuras 1 y 2. La mezcla de estos seis constructos mostró protección contra la infección por *S. aureus* IMI en vacas lecheras. Ver FIG. 3. Dado lo anterior, me permito afirmar que D1 no enseña ni sugiere una mezcla de los seis constructos aquí reclamados: SACOL0029 (SEQ ID NO: 5), SACOL0442 (SEQ ID NO: 29), SACOL0720 (SEQ ID NO: 11), SACOL1867 (SEQ ID NO: 38), SACOL1912 (SEQ ID NO: 43), y SACOL2385 (SEQ ID NO: 50).

El ejemplo 6 describe una mezcla de cuatro construcciones: SACOL0442 (SEQ ID NO: 29), SACOL0720 (SEQ ID NO: 11), y una construcción de fusión que comprende SACOL1867 y SACOL0029 (SEQ ID NO: 55) "Vacuna #2". Esta mezcla de cuatro construcciones se probó en vacas Holstein para la producción de IgG. Esta mezcla de cuatro construcciones mostró altos títulos de producción de IgG en las vacas vacunadas. Ver, Figura 5. Además, la FIG. 5 muestra sorprendentemente que los antígenos fusionados.

¹ Superintendencia de Industria y comercio, Oficio N° 10681, Página 6.

Sumado a lo anterior los constructos SACOL0029 y SACOL 1867 (fusión SACOL0029-SACOL 1867) elevaron los títulos de anticuerpos por encima de los elevados por cada uno de los antígenos por separado (Compárese la FIG. 1A frente a la FIG. 5) y que tales antígenos fusionados proporcionan un beneficio adicional a la composición. Dado lo anterior, me permio afirmar que D1 no enseña ni sugiere una mezcla de cuatro construcciones: SACOL0442 (SEQ ID NO: 29), SACOL0720 (SEQ ID NO: 11), y una construcción de fusión que comprende SACOL1867 y SACOL0029 (SEQ ID NO: 55).

El ejemplo 8 describe una combinación de tres construcciones: SACOL0029 (SEQ ID NO: 5), SACOL1867 (SEQ ID NO: 38), y una construcción de fusión que comprende SACOL1867 y SACOL0029 (SEQ ID NO: 55) "Vacuna #3". Las propiedades inmunogénicas de las proteínas recombinantes de *S. aureus* codificadas por la mezcla se evaluaron en un modelo de ratón. La Figura 6 muestra que un antígeno (SACOL 1867) incluido en un polipéptido de fusión (la proteína de fusión SACOL0029-1867) puede inducir una respuesta inmunitaria de anticuerpos fuerte y específica contra ese antígeno específico (SACOL 1867) y, lo que es más importante que esta respuesta puede ser significativamente mayor que la obtenida con una forma monovalente de este antígeno (SACOL 1867 administrado solo) o una combinación multivalente de los polipéptidos individuales que forman parte de la fusión (combinación de SACOL 1867 más SACOL0029). Por lo tanto, además de la ventaja de generar una respuesta inmunitaria contra múltiples objetivos polipeptídicos, tales antígenos fusionados también proporcionan el beneficio adicional de mejorar en gran medida los títulos de anticuerpos contra esos objetivos. Ver, Ejemplo 9. Dado lo anterior, me permio afirmar que D1 no enseña ni sugiere una combinación de tres construcciones: SACOL0029 (SEQ ID NO: 5), SACOL1867 (SEQ ID NO: 38), y una construcción de fusión que comprende SACOL1867 y SACOL0029 (SEQ ID NO: 55).

El ejemplo 11 describe una construcción de fusión que comprende epítopos de SACOL0442 y SACOL0720 (SEQ ID NO: 3) "Vacuna #4". Las propiedades inmunogénicas de esta construcción de fusión se evaluaron en un modelo de ratón. Como se muestra en la FIG. 7, la inmunización con la construcción de fusión aumentó significativamente la producción de anticuerpos contra un fragmento de aminoácido codificado de SACOL0442 (GEHLPKGNIVINTKDGGKYTLESHKELQKDRENVKINTAD) (SEQ ID NO: 2), que contiene el epítipo peptídico KDGGKYTLESHKELQ (SEQ ID NO: 1), en comparación con el nivel de anticuerpos obtenido al utilizar únicamente el epítipo peptídico

KDGKYTLESHKELQ (SEQ ID NO: 1) como antígeno para la inmunización. Especificación, Ejemplo 12 y Figura 7. Dado lo anterior, me permito afirmar que D1 no enseña ni sugiere una construcción de fusión que comprenda epítopos de SACOL0442 y SACOL0720 (SEQ ID NO: 3).

El ejemplo 12 describe una construcción polipeptídica que comprende un fragmento polipeptídico de 50 aminoácidos de una variante de SACOL0720 (SEQ ID NO: 27) "Vacuna #5". Esta construcción polipeptídica se probó en un modelo de ratón. La construcción polipeptídica (SEQ ID NO: 27) provocó una respuesta inmunitaria en un mamífero. Además, esta variante tiene la capacidad de estimular el sistema inmunitario contra la secuencia del fragmento original que contiene epítopos de células B. Dado lo anterior, me permito afirmar que D1 no enseña ni sugiere una construcción polipeptídica variante que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27.

El ejemplo 14 describe una mezcla de dos construcciones de fusión, una construcción de fusión polipeptídica de SACOL0442 y SACOL0720 (SEQ ID NO: 3) y una construcción de fusión polipeptídica de SACOL0029 y SACOL1867 (SEQ ID NO: 55) "Vacuna #6". La mezcla de estas dos construcciones de fusión de polipéptidos se probó en un modelo de ratón. La especificación también enseña que una combinación de las proteínas de fusión y la forma viva atenuada de *Staphylococcus aureus* induce títulos de anticuerpos en ratones. Id., ejemplos 22-25. En conjunto, los datos, incluidas las pruebas de vacunas en modelos animales, muestran que las reivindicaciones están plenamente respaldadas por los ejemplos prácticos. La combinación de las construcciones de fusión polipeptídica puede utilizarse para inmunizar y provocar una respuesta inmunitaria en un mamífero. La respuesta inmunitaria obtenida incluye la producción de anticuerpos que reconocen las secuencias de aminoácidos codificadas de SACOL0442 o SACOL0720 o SACOL0029 o SACOL 1867. Dado lo anterior, me permito afirmar que D1 no enseña ni sugiere una combinación de construcciones de fusión polipeptídica de las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 55.

En conclusión, a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características esenciales y efectos técnicos asociados a los constructos polipeptídicos reclamados en la presente invención no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

5. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado,
- Concepto de pago por Modificaciones Voluntarias.
- Concepto de pago por una (1) reivindicación adicional.