

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente No. **NC2020/0009737**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“COMPOSICIONES DE EDB QUE SE DIRIGEN A IL-12”**

Solicitante: **PHILOGEN S.P.A.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **15412** notificado el 27 de septiembre de 2022, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Excepción de patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso

El examinador señala que las reivindicaciones 40 a 42 y 45 no son patentables ya que se refieren al uso la composición que comprende el polipéptido reclamado y un método de tratamiento, respectivamente. En respuesta a ello, se informa que dichas reivindicaciones no son incluidas en el nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos de los artículos 14 y 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Modificación del Título

El examinador indica que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Es así como siguiendo la sugerencia del examinador, se modifica el título de la presente solicitud de la siguiente manera: **“COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN POLIPÉPTIDO CONFORMADO POR**

UNA PROTEÍNA DE INTERLEUKINA – 12 (IL – 12) QUE SE ENLAZA A UNA PROTEÍNA DE DOMINIO DE UNIÓN A EDB”.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del literal d) artículo 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por cuarenta y cinco (45) reivindicaciones. Entre las modificaciones realizadas, se encuentra que:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 2, 10, 17, 40 a 42 y 45.
- Se modificó la anterior reivindicación 1 a fin de:
 - o sustituir el término “*composición*” por el término “*proteína de fusión*”, que es técnicamente más correcto.
 - o incorporar las características divulgadas en la anterior reivindicación 2.
- En las anteriores reivindicaciones 7, 8, 11, 13, 22, 23, 25-30, 32, 34 y 37-39, se eliminó la hibridación y el lenguaje de identidad (“75%, 80%, 85%, (...) *identidad en la secuencia*”).
- Se modificó la anterior reivindicación 46 con el propósito de suprimir las “*instrucciones de uso*”.
- Se modificaron las anteriores reivindicaciones 47, 49 y 51 con el fin de recitar “*polinucleótido que codifica la proteína de fusión de SEQ ID NO: 16*”.
- Se reajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones y sus dependencias en vista de las modificaciones realizadas.

De esta manera, se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada, así como en las reivindicaciones originales.

4. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

En relación con las objeciones por falta claridad y concisión, se presenta la siguiente información y argumentos:

- La reivindicación 1 ha sido modificada sustituyendo el término “*composición*” por el término “*proteína de fusión*”, que es técnicamente más correcto. El término “*proteína de fusión*” se utiliza sistemáticamente en toda la descripción, por ejemplo, en los Ejemplos, en varios subtítulos, etc. de la solicitud

presentada. Además, el término “*proteína de fusión*” también es bien conocido por una persona versada en la materia.

- En las reivindicaciones 7, 8, 11, 13, 22, 23, 25-30, 32, 34 y 37-39, se ha eliminado la hibridación y el lenguaje de identidad (“75%, 80%, 85%, (...) *identidad en la secuencia*”).
- Las reivindicaciones 44 (“*una combinación*”) y 46 (“*kit de partes*”) fueron objetadas por supuesta falta de claridad. Ante ello, el solicitante respetuosamente manifiesta su completo desacuerdo. Como se indica en la página 40 de la solicitud presentada, el término “*combinación*” se refiere a la combinación del agente reivindicado (proteína de fusión) “*con otros tratamientos*”. Esto es un concepto común y bien conocido en la práctica médica, donde la administración del agente reivindicado (proteína de fusión) y el otro tratamiento pueden realizarse simultánea o secuencialmente, dependiendo de la afección a tratar. Sólo a título de ejemplo, otros tratamientos pueden incluir la administración de dosis adecuadas de fármacos analgésicos, junto con el agente según la reivindicación.
- Con respecto a la objeción realizada a la reivindicación 46 (“*kit de partes*”), se informa que se han suprimido las “*instrucciones de uso*”. Además, el “*aparato*” que se incluye en el kit de partes se especifica en la página 41, segundo párrafo, de la solicitud tal como se presentó, por ejemplo, como una jeringa precargada. Por lo tanto, la naturaleza del “*aparato*” está perfectamente clara para el experto en la materia.
- En cuanto a la objeción a la reivindicación 52, el solicitante respetuosamente hace notar que la reivindicación 50 se refiere a un método para fabricar un polipéptido, mientras que la reivindicación 52 se refiere a una materia diferente, es decir, a una célula.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. Nivel Inventivo

La materia de invención recitada en las reivindicaciones 1 a 39, 43, 44 y 46 a 52 de la presente solicitud de patente, fue objetada por falta de nivel inventivo frente a los documentos del estado de la técnica WO2013014149 (D1) y WO2006119897 (D2).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente a los documentos citados. Veamos:

En primer lugar es de resaltar que la materia divulgada en la anterior reivindicación 2 ha sido incorporada en la reivindicación independiente 1. Es así como respetuosamente se considera que, con dicha enmienda, la característica novedosa e inventiva de la materia reivindicada, que no se divulga en D1 ni en D2, en forma individual ni en combinación, se basa en el enlazador “SAD” (SEQ ID NO: 4) entre el fragmento de IL-12 y el fragmento del dominio de unión EDB de la proteína de fusión y su efecto técnico en relación con el rendimiento de orientación tumoral, el rendimiento de producción de la proteína de fusión y la afinidad de unión mejorada. Ni dicho enlazador ni sus efectos técnicos se describen en los documentos citados. Por lo tanto, la materia reivindicada en la presente solicitud presenta actividad inventiva.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** es inventiva, cumpliendo con los requerimientos del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación. Adicionalmente, anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad.

6. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por cuarenta y cinco (45) reivindicaciones reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/magm
P5446

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión que comprende
 - a. una fracción de interleuquina-12 (IL-12) que comprende una primera subunidad de IL-12 y una segunda subunidad de IL-12;
 - b. una fracción que comprende un dominio de unión al extra-dominio B (EDB) de la fibronectina; y
 - c. un enlazador entre la fracción de IL-12 y la fracción que comprende el dominio de unión a EDB,donde el enlazador entre la fracción de IL-12 y la fracción que comprende el dominio de unión a EDB comprende la secuencia de aminoácidos GSADGGSSAGGSDAG (SEQ ID NO: 4).
2. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la fracción que comprende el dominio de unión a EDB comprende un scFv.
3. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la fracción que comprende el dominio de unión a EDB es un diacuerpo.
4. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la fracción que comprende el dominio de unión a EDB es un diacuerpo de cadena única.
5. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en donde la primera subunidad de la fracción de IL-12 es una p40 y la segunda subunidad es una p35.
6. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde la primera subunidad de la fracción de IL-12 es una p40 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 1, en donde la fracción de IL-12 puede activar un receptor de IL-12.

7. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en donde la segunda subunidad de la fracción de IL-12 es una p35 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 3, en donde la fracción de IL-12 puede activar un receptor de IL-12.
8. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en donde la fracción que comprende un dominio de unión a EDB es monoespecífico o biespecífico.
9. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en la que la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 28 -33.
10. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende cada una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 28 a 33.
11. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en la que la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 5 o 7.
12. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en donde la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende SEQ ID NO: 5 y 7.
13. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en la que la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende al menos uno de

a) el par de secuencias de la reivindicación 12, con la condición de que al menos uno de los dominios tenga una identidad de secuencia de $\geq 80\%$ en relación con la SEQ ID NO: 7 o la SEQ ID NO: 5, respectivamente y/o

b) el par de secuencias de la reivindicación 12, con la condición de que al menos uno de los dominios tenga hasta 10 sustituciones de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 7 o la SEQ ID NO: 5, respectivamente,

mientras mantiene la capacidad de unirse al dominio adicional B (ED-B) de la fibronectina.

14. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 13, en donde al menos una sustitución de aminoácido es una sustitución de aminoácidos conservativa.

15. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende dos dominios VH L19 y dos dominios VL L19.

16. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 15, en donde:

- los dos dominios VH L19 tienen la misma secuencia de aminoácidos;
- los dos dominios VH L19 tienen una secuencia de aminoácidos diferente;
- los dos dominios VL L19 tienen la misma secuencia de aminoácidos; o
- los dos dominios VL L19 tienen una secuencia de aminoácidos diferente.

17. La proteína de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde la fracción que comprende un dominio de unión a EDB comprende un dominio VH L19 y un dominio VL L19.

18. La proteína de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en donde la proteína de fusión comprende:

- un dominio p40 vinculado a un dominio p35 por un primer enlazador;
- un primer dominio VH L19 vinculado al dominio p35 por un enlazador SAD;
- un primer dominio VL L19 vinculado al primer dominio VH L19 por un tercer enlazador;
- un segundo dominio VH L19 vinculado al primer dominio VL L19 por un cuarto enlazador; o
- un segundo dominio L19 VL vinculado al segundo dominio L19 VH por un quinto enlazador.

19. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el dominio p40 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 1.

20. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19, en donde el dominio p35 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 3.

21. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 20, en donde el primer enlazador es un enlazador GS.

22. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 21, en donde el primer enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 2.

23. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 22, en donde el primer dominio VH L19, el segundo dominio VH L19, o ambos comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 28-30.

24. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 23, en donde el primer dominio VL L19, el segundo dominio VL L19, o ambos

comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 31-33.

25. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 24, en donde el primer dominio VH L19, el segundo dominio VH L19, o ambos comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 7.

26. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 24, en donde el primer dominio VL L19, el segundo dominio VL L19, o ambos comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 5.

27. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 26, en la que el enlazador SAD comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 4.

28. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 27, en donde el tercer enlazador es un enlazador GS.

29. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 28, en donde el tercer enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 6.

30. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 29, en donde el quinto enlazador es un enlazador GS.

31. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 30, en donde el tercer enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 6.

32. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 31, en donde el tercer enlazador y el quinto enlazador comprenden la misma secuencia de aminoácidos.
33. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 32, en donde el cuarto enlazador es un enlazador GS.
34. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 - 33, en donde el cuarto enlazador comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 8.
35. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 34, en donde la proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 16.
36. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35, en donde la proteína de fusión consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene identidad con SEQ ID NO: 16.
37. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 36, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
38. Una combinación que comprende (a) la proteína de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 36 o la composición farmacéutica según la reivindicación 37 y (b) uno o más compuestos terapéuticamente activos.
39. Un kit terapéutico de partes que comprende:
- a) la proteína de fusión según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 36, la composición farmacéutica según la reivindicación 37 o la combinación según la reivindicación 38,

- b) un aparato para administrar la proteína de fusión, composición farmacéutica o combinación.
40. Un polinucleótido que codifica la proteína de fusión de SEQ ID NO: 16.
41. Un vector que comprende un promotor y el polinucleótido de la reivindicación 40
42. Un método para elaborar un polipéptido que comprende:
- a) poner en contacto el polinucleótido que codifica la proteína de fusión de SEQ ID NO: 16 con una célula;
 - b) expresar el polinucleótido en cantidades suficientes para producir el polipéptido codificado por a); y
 - c) recuperar el polipéptido.
43. El método de la reivindicación 42, en donde la célula es una célula CHO.
44. Una célula que comprende un polinucleótido que codifica la proteína de fusión de SEQ ID NO: 16.
45. La célula de la reivindicación 44, en donde la célula es una célula CHO.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0009737
Recibo: 22-131548
Fecha: 21/12/2022

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 770199
CUS: 1824536145

Patente PCT
COMPOSICIONES DE EDB QUE SE DIRIGEN A IL-12

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,191,500	\$ 1,191,500
TOTAL					\$ 1,367,500