

Doctora Edna Marcela Ramirez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2021/0004456**

Solicitud de Patente de Invención titulada: *“VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS DE SISTEMA DE PRESENTACIÓN DE MÚLTIPLES ANTÍGENOS (MAPS) QUE COMPRENDEN POLISACÁRIDOS CAPSULARES BIOTINILADOS Y PROTEÍNAS ANTIGÉNICAS CON UN MOTIVO DE UNIÓN A BIOTINA”*.

Solicitante: Affinivax, Inc.

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 21195. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA DELGADO, 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 de prórroga solicitado el 21 de marzo de 2024:

1. Título

Su Despacho establece que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones.

Con el objeto de atender a la anterior observación y siguiendo la sugerencia de su Despacho se modifica el título a *“VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS DE SISTEMA DE PRESENTACIÓN DE MÚLTIPLES ANTÍGENOS (MAPS) QUE COMPRENDEN POLISACÁRIDOS CAPSULARES BIOTINILADOS Y PROTEÍNAS ANTIGÉNICAS CON UN MOTIVO DE UNIÓN A BIOTINA”*.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

2. Excepción de patentabilidad

Su Despacho afirma:

"...(...)...el objeto de las reivindicaciones 72 a 96 no es patentable porque, a pesar de que su preámbulo se refiere a una composición, no incluye ninguna característica técnica esencial adicional a las ya referidas en las reivindicaciones precedentes, en su lugar menciona las expresiones: “está formulada para inyección” o “tras la administración a un sujeto (...)” que en realidad se refieren a la formulación del compuesto ...(...)... con el fin de tratar una condición y, corresponden a un método terapéutico que se encuentra exceptuado de patentabilidad.

*El objeto de las reivindicaciones 105 a 138 no es patentable porque reclama un método para inmunizar a un sujeto contra la infección y/o colonización con *S. pneumoniae* que comprende administrarle a un sujeto una cantidad inmunológicamente eficaz de la vacuna y, dicho proceso, corresponde a un método terapéutico en un sujeto humano que se encuentra exceptuado de patentabilidad".*

Con el propósito de atender a la anterior observación, se eliminaron las reivindicaciones 72-96 y 105-138 del pliego reivindicatorio.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

3. Claridad de las reivindicaciones

- (a) El examinador objetó el capítulo reivindicatorio porque, contempla múltiples reivindicaciones independientes.

Con el objeto de atender a la anterior observación, la solicitante modificó las reivindicaciones de tal forma que solo la reivindicación 1 es independiente.

- (b) Su Despacho objetó las reivindicaciones 1 y 31 pues considera que no son claras y no incluyen las características técnicas esenciales y estructurales.

Respetuosamente la solicitante no está de acuerdo con la anterior observación. Sin embargo, se eliminó la reivindicación 31 del pliego reivindicatorio.

Con respecto a la reivindicación 1 se modificó de tal forma que incluye características estructurales tales como "un antígeno polisacárido de un serotipo distinto de *Streptococcus pneumoniae*"; "un primer antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP1500 o un fragmento antigénico de este"; "un segundo antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP0785 o un fragmento antigénico de este"; y "la proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos al menos 98% idéntica a la SEQ ID NO:6".

Por lo tanto, teniendo en cuenta las anteriores modificaciones, se puede concluir que la reivindicación 1 modificada es clara y concisa.

- (c) Su Despacho objetó las reivindicaciones 2, 3, 36 a 39 pues considera que las mismas no son claras. El examinador afirma que *los términos "SP1500" y "SP0785"* corresponden a denominaciones arbitrarias de la descripción.

Con el objeto de atender a la anterior observación, las reivindicaciones 36-39 se eliminaron.

La reivindicación 1, se modificó para recitar, en parte, "una proteína de fusión que comprende del N-terminal al C-terminal:

- (i) un resto de unión a biotina;
 - (ii) un primer antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP1500 o un fragmento antigénico de este; y
 - (iii) un segundo antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP0785 o un fragmento antigénico de este;
- donde la proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos al menos 98% idéntica a la SEQ ID NO:6;

Teniendo en cuenta la modificación hecha a la reivindicación 1 se da por superada la anterior observación.

- (d) Se objetaron las reivindicaciones 2 y 3 pues su Despacho considera que no son concisas.

Con el objeto de atender a la anterior observación se eliminaron las reivindicaciones 2 y 3.

- (e) El examinador objetó las reivindicaciones 4 y 31 pues considera que no se encuentran sustentadas en la descripción

Con el objeto de atender a la anterior observación se eliminaron las reivindicaciones 4 y 31.

- (f) Su Despacho objetó las reivindicaciones 5 y 32 pues considera que no se encuentran sustentadas en la descripción.

Con el objeto de atender a la anterior observación se eliminaron las reivindicaciones 5 y 32.

- (g) El examinador objetó las reivindicaciones 9 a 15 y 24 a 26 pues considera que no se encuentran sustentadas en la descripción.

Se objetó las reivindicaciones 16, 17, y 38-63 ya que se establece que no se encuentran sustentadas en la descripción.

Al respecto se aclara que las reivindicaciones modificadas mencionan "*al menos un 98 % de identidad de secuencia*".

Así mismo se eliminó el término "pluralidad" de las reivindicaciones.

Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas, están debidamente sustentadas en la memoria descriptiva tal como fue presentada.

- (h) Su Despacho afirma que las reivindicaciones 19 a 23 y 27 a 29 no son claras porque incluyen los términos: "pluralidad", "una o más", "dos o más", "*nueve o más*", "*quince o más*" o "*veinticuatro o más*".

Con relación a esta observación, se eliminaron dichos términos de las reivindicaciones.

- (i) El examinador afirma que las reivindicaciones 27 a 29 y 64 no son claras y que son ambiguas e impiden precisar la concentración de cada uno de los serotipos de polisacáridos contemplados en la composición de vacuna.

Con relación a esta observación las reivindicaciones 27-29 y 64 se eliminaron.

- (j) Su Despacho objetó las reivindicaciones 31 a 35, 64, 65, 68, 69, 71 y 97 a 104 pues considera que no son claras porque incluyen las expresiones “al menos”; “uno o más” “alrededor de” y “pluralidad”.

Con el objeto de atender a la anterior observación las reivindicaciones se modificaron de tal forma que se eliminaron estas expresiones, y algunas de estas reivindicaciones fueron canceladas.

- (k) Su Despacho objetó las reivindicaciones 42 a 63 pues se considera que no se encuentran sustentadas en la descripción.

Al respecto, se informa a su Despacho que estas reivindicaciones fueron canceladas.

- (l) Su Despacho objetó las reivindicaciones 97 a 104 pues considera que no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción.

Al respecto, se informa a su Despacho que estas reivindicaciones fueron canceladas.

4. Descripción

El examinador menciona que la solicitud “solo presenta evidencia técnica concreta y explícita para” vacunas específicas”.

Con relación a esta observación, aclaramos a su Despacho que las reivindicaciones se modificaron de tal forma que mencionan las vacunas que están divulgadas y sustentadas en la memoria descriptiva originalmente presentada.

5. Unidad de Invención

El examinador afirma que las reivindicaciones abarcan 3 grupos inventivos: (1) una vacuna MAPS24; (2) una vacuna MAPS15; y (3) una vacuna MAPS9.

Aunque el solicitante no está de acuerdo, las reivindicaciones se han modificado para abarcar las vacunas MAPS15 y MAPS24.

La solicitante aclara que tal como se mostrará a continuación, al menos las vacunas MAPS15 y MAPS24 comparten una característica técnica común. Por lo tanto, cumplen con el requisito de unidad de invención.

6. Novedad

Su Despacho afirma que el documento **D1** (US11576958) "*Protein antigens that provide protection against pneumococcal colonization and/or disease*" afecta la novedad de las reivindicaciones de la solicitud en estudio.

En forma resumida su Despacho argumenta:

"A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una vacuna que comprende un complejo inmunogénico, que comprende:	Una composición inmunogénica que comprende: (Pág. 69, Reiv. 5).
(a) un antígeno polisacárido biotinilado; y	Un polisacárido biotinilado y (Pág. 69, Reiv. 5).
(b) una proteína de fusión que comprende: (i) un resto de unión a biotina; y (ii) al menos un antígeno polipeptídico; donde el antígeno polisacárido biotinilado está asociado de manera no covalente con el resto de unión a biotina de la proteína de fusión	Una proteína de fusión que tiene una porción de unión a biotina y un polipéptido antigénico que comprende la SEQ ID NO: 34 o 190 en donde el polisacárido está en complejo con la proteína de fusión (Pág. 69, Reiv. 5).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que: la proteína de unión a biotina es Rhizavidina, el polisacárido es un polisacárido neumocócico y, señala que, la composición comprende un

adyuvante seleccionado del grupo que consiste en toxina del cólera, adyuvante completo de Freund y alumbre (Pág. 69, Reivs. 2, 3, 6 y 15).

Por otro lado, D1 se refiere al antígeno neumocócico el cual se selecciona de: SP0785, y SP1500, o fragmentos de estas proteínas con las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 1 a 76 o 153 a 234 (Pág. 12, Col. 2, Líneas 9 a 30) y, menciona una proteína de fusión....(....)..

Además, D1 menciona que, el componente polisacárido esta conjugado a uno o más antígenos neumocócicos que incluyen, pero no se limitan a los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 19A, 20, 22F, 23A, 23F, 24F, 27, 33F o 34 (Pág. 29, Col. 36, Líneas 48 a 53) y se refiere a las metodologías para producir los complejos inmunogénicos MAPS empleando polisacáridos biotinilados neumocócicos unidos a proteínas de fusión que contiene rhizavidina y SP0785, SP1500, SP0435 o PdT (Pág. 67, Col. 111, Ej. 7).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment					
SEQ_ID_NO_4	FRQPSQTALKDEPTHHLVWAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGD		60		
US_11576958_B2_190	FRQPSQTALKDEPTHHLVWAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGD		60		

SEQ_ID_NO_4	KVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGED		120		
US_11576958_B2_190	KVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGED		120		

SEQ_ID_NO_4	ATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNS		180		
US_11576958_B2_190	ATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNS		180		

SEQ_ID_NO_4	NVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFTSKVYPDKKNTGKLSY		240		
US_11576958_B2_190	NVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFTSKVYPDKKNTGKLSY		240		

SEQ_ID_NO_4	ISDYPKNNGEAAASPAAGNNTGSKYPYTI	DVTGEVGD	LKQGFSVNIEVKS	SKTKAILVPVSS	300
US_11576958_B2_190	ISDYPKNNGEAAASPAAGNNTGSKYPYTI	DVTGEVGD	LKQGFSVNIEVKS	SKTKAILVPVSS	300

SEQ_ID_NO_4	LVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEIT	SGLTNGAKVISNPTSS	LEEKGKEV		360
US_11576958_B2_190	LVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEIT	SGLTNGAKVISNPTSS	LEEKGKEV		360

SEQ_ID_NO_4	KADEATN	367			
US_11576958_B2_190	KADEATN	367			

Alineamiento N° 1: Entre el antígeno neumocócico de SEQ ID NO: 190 del documento D1 y el segundo antígeno polipeptídico de SEQ ID NO. 4 de la solicitud.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment			
SEQ ID NO 5	-----TSGDNWSKYQSNKSIITIGFDSITFVPMGFAQKDG	34	
US_11576958_B2_51	MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSIITIGFDSITFVPMGFAQKDG	60	

SEQ ID NO 5	YAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSN	94	
US_11576958_B2_51	YAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSN	120	

SEQ ID NO 5	SYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQ	154	
US_11576958_B2_51	SYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQ	180	

SEQ ID NO 5	TFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLTEAFVAGARKEDTNL	214	
US_11576958_B2_51	TFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLTEAFVAGARKEDTNL	240	

SEQ ID NO 5	VKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEVDATKEVKEGQ	252	
US_11576958_B2_51	VKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEVDATKEVKEGQ	278	

Alineamiento N° 2: Entre el antígeno neumocócico de SEQ ID NO: 51 del documento D1 y el segundo antígeno polipeptídico de SEQ ID NO. 5 de la solicitud.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment			
SEQ ID NO 6	MFDASNFKDFSSIASASSSQWQNSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAGTGCGNSPYPLTG	60	
US_11576958_B2_190	-----	0	
SEQ ID NO 6	RVNGTFIAFSVGGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTIIVTSWNLAYEGGSGPAIEQQGD	120	
US_11576958_B2_190	-----	0	
SEQ ID NO 6	TFQYVPTTENKSLKDGSGSSSTSGDNWSKYQSNKSIITIGFDSITFVPMGFAQKDGSIAG	180	
US_11576958_B2_190	-----	0	
SEQ ID NO 6	FDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYM	240	
US_11576958_B2_190	-----	0	
SEQ ID NO 6	KNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFN	300	
US_11576958_B2_190	-----	0	
SEQ ID NO 6	EALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLTEAFVAGARKEDTNLVKK	360	
US_11576958_B2_190	-----	0	
SEQ ID NO 6	INEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEVDATKEVKEGQAARFRQPSQTALKDEPTHLVVAKEG	420	
US_11576958_B2_190	-----FRQPSQTALKDEPTHLVVAKEG	22	

SEQ ID NO 6	SVASSVLLSGTIVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDS	480	
US_11576958_B2_190	SVASSVLLSGTIVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDS	82	

SEQ ID NO 6	ASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLG	540	

US_11576958_B2_190	ASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPWAGNSVASIDAQLG	142

SEQ_ID_NO_6	DARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENL	600
US_11576958_B2_190	DARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENL	202

SEQ_ID_NO_6	QVKGELSEYNLANLSVGQEVVSFTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGS	660
US_11576958_B2_190	QVKGELSEYNLANLSVGQEVVSFTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGS	262

SEQ_ID_NO_6	KYPYTIDVTGEVGDLDKQGFSVNIEVKSSTKAILVPVSSLVMDSDSKNYVWIVDEQQKAKKV	720
US_11576958_B2_190	KYPYTIDVTGEVGDLDKQGFSVNIEVKSSTKAILVPVSSLVMDSDSKNYVWIVDEQQKAKKV	322

SEQ_ID_NO_6	EVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN	765
US_11576958_B2_190	EVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN	367

Alineamiento N° 3: Entre el antígeno neumocócico de SEQ ID NO: 190 del documento D1 y el segundo antígeno polipeptídico de SEQ ID NO. 6 de la solicitud.

Las reivindicaciones 2 a 6, 9, 10, 16 a 23, 30 a 32, 36 a 43, 46 a 58, 60 a 63, 65 a 71 y 97 a 100 tampoco cumplen con el requisito de novedad".

7. Argumentos en favor de la novedad de la presente invención con respecto a D1

Modificación a una solicitud en trámite

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 presento un pliego reivindicatorio modificado conformado por 18 reivindicaciones. El pliego reivindicatorio modificado está completamente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada. Es decir, no se agregó materia nueva.

En particular la reivindicación 1 se modificó de tal forma que reclama una vacuna que comprende quince especies de complejos inmunogénicos, donde cada especie de los complejos inmunogénicos comprenden: (a) un antígeno polisacárido biotinilado...; y (b) una proteína de fusión que comprende: (i) un resto de unión a biotina; (ii) un primer antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP1500 o un fragmento antigénico del mismo; y (iii) un segundo antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP0785 o un fragmento antigénico del mismo, en el que la proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos al menos 98 % idéntica a la SEQ ID NO:6.

Es decir, las presentes reivindicaciones mencionan vacunas multivalentes que comprenden especies de complejos inmunogénicos, en las que la proteína de fusión comprende una combinación específica de componentes polipeptídicos.

El documento **D1** no enseña ni sugiere una vacuna multivalente que comprenda "quince especies de complejos inmunogénicos", y mucho menos una que incluya una proteína de fusión que comprenda la combinación específica de componentes polipeptídicos, como se enumera en las presentes reivindicaciones.

Por consiguiente, las presentes reivindicaciones son novedosas con respecto al documento **D1**.

8. Nivel inventivo

Su Despacho afirma que los documentos **D1** (US11576958) "*Protein antigens that provide protection against pneumococcal colonization and/or disease*" y **D2** (US10017548) "*Modified biotin-binding protein, fusion proteins thereof and applications*" afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones de la solicitud en estudio.

En forma resumida su Despacho argumenta lo siguiente:

"A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una vacuna que comprende: una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden:	Una composición inmunogénica que comprende: un complejo múltiple de sistema de presentación de antígenos (MAPS) (Pág. 67, Col. 111, Ej. 7).	Una composición inmunogénica de tipo sistema de presentación de múltiples antígenos (MAPS) que comprende (Pág. 22, Col. 19, líneas 45 a 60).
(a) una pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados, que comprende antígenos polisacáridos de cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; y	Un polisacárido biotinilado neumocócico del serotipo 1 en complejo con (Pág. 67, Col. 111, Ej. 7).	Al menos un polisacárido (Pág. 22, Col. 19, líneas 45 a 60) que puede derivarse de cualquiera de los 93 serotipos de pneumococcus por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F y cualquier serotipo adicional puede ser identificado e incluido (Pág. 23, Col. 21, Líneas 30 a 41) y
(b) una pluralidad de proteínas de fusión, que comprende (i) un resto de unión a biotina; (ii) un primer antígeno polipeptídico con una secuencia de aminoácidos al menos 90 %, idéntica a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (iii) un segundo antígeno polipeptídico que con una secuencia de aminoácidos al menos 90 %, idéntica a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta; donde cada uno de los antígenos	Una proteína de fusión que consiste en la rhizavidina y la SP0785 (SEQ ID NO: 190), SP1500 (SEQ ID NO: 51) o la PdT (Pág. 67, Col. 111, Ej. 7).	Al menos una proteína con al menos una molécula complementaria por afinidad que se asocia al polisacárido dicho polisacárido se usa como andamio de 2 o más o una pluralidad de diferentes antígenos en donde dicho MAPS puede ser modificado para ampliar el espectro de blancos antigénicos (Pág. 22, Col. 19, líneas 45 a 60).
polisacáridos biotinilados está asociado de forma no covalente con el resto de unión a biotina de una o más de las proteínas de fusión		

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11, ya que divulga una composición inmunogénica que comprende: un complejo múltiple de sistema de presentación de antígenos (MAPS) que consiste en un polisacárido biotinilado neumocócico del serotipo 1 en complejo con una proteína de fusión que consiste en: la rhizavidina y la SP0785 (SEQ ID NO: 190), SP1500 (SEQ ID NO: 51) o la PdT (Pág. 67, Col. 111, Ej. 7) y, menciona que, uno o más polisacáridos capsulares diferentes pueden conjugarse a un único polipéptido o a una pluralidad de polipéptidos en un conjugado multivalente que puede contener entre 1 a 10 polisacáridos capsulares, en donde el componente polisacárido que esta conjugado a uno o más antígenos neumocócicos incluye, pero no se limita a los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 19A, 20, 22F, 23A, 23F, 24F, 27, 33F o 34 (Pág. 29, Col. 36, Líneas 48 a 53).....(....)...En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir cualquiera de los 93 serotipos de polisacáridos de *S. pneumoniae*

del documento D2 en una vacuna que comprende un complejo MAPS como la del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 11. Por lo cual se considera obvia".

9. Argumentos que sustentan el nivel inventivo de la solicitud en estudio con respecto a los documentos D1 y D2

A continuación me permito demostrar que las reivindicaciones modificadas son inventivas con respecto a los documentos **D1** y **D2**.

Como se analizó anteriormente, el documento **D1** no enseña ni sugiere una vacuna multivalente que comprenda "*quince especies de complejos inmunogénicos*", y mucho menos una que incluya una proteína de fusión que comprenda la combinación específica de componentes polipeptídicos, como se menciona en las presentes reivindicaciones.

El documento **D2** no dice nada con respecto a un polipéptido SP1500 o un polipéptido SP0785, y mucho menos a su empleo en una proteína de fusión para una vacuna multivalente como se describe en las presentes reivindicaciones.

Además, ninguno de los documentos **D1** ni **D2** ejemplifican una vacuna multivalente que comprende "*quince especies de complejos inmunogénicos*" que incluye una proteína de fusión como se indica en las presentes reivindicaciones. Por consiguiente, no hay ninguna enseñanza o sugerencia en ninguna de las referencias citadas para una vacuna multivalente como se menciona en las presentes reivindicaciones.

Aún si la combinación de referencias citadas enseñara o sugiriera una vacuna multivalente como se indica en las presentes reivindicaciones, lo cual no es el caso, las vacunas multivalentes de las presentes reivindicaciones producen resultados inesperados que no podrían ser predichos por una persona versada en la materia técnica correspondiente.

Por ejemplo, la presente descripción demuestra que las vacunas multivalentes tal como se enumeran en las presentes reivindicaciones generaron ciertas respuestas inmunitarias y/o protección contra *S. pneumoniae* con serotipos de polisacáridos capsulares **no** incluidos en dichas vacunas multivalentes. Por favor, ver los Ejemplos 6-11 de la presente solicitud.

El Ejemplo 7 (incluidas las Figuras 20 y 21) evaluó la capacidad de unión de anticuerpos de conejos, inmunizados con una vacuna multivalente como se indica en las presentes reivindicaciones o con Prevnar13, para *S. pneumoniae* con serotipos de polisacáridos capsulares **no** incluidos en la vacuna multivalente o Prevnar13 (tipos no vacunales, NVT).

El Ejemplo 7 demostró que se observó un aumento significativo en los niveles de unión de IgG para todos los NVT usando sueros de animales inmunizados con una vacuna multivalente de las presentes reivindicaciones, en relación con el observado con Prevnar13. El Ejemplo 9 (incluidas las Figuras 23 y 24) demuestran que tales anticuerpos inducidos por la inmunización con una vacuna multivalente mencionada en las presentes reivindicaciones fueron significativamente más eficaces en la destrucción opsonofagocítica de los tipos no vacunales de *S. pneumoniae*, en comparación con los observados con anticuerpos inducidos por la inmunización con Prevnar13.

El Ejemplo 10 demuestra que dichas respuestas de tipo no vacunal pueden estar, en parte, mediadas a través de una proteína de fusión que comprende: (i) un resto de unión a biotina; (ii) un primer antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP1500 o un fragmento antigénico del mismo; y (iii) un segundo antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP0785 o un fragmento antigénico del mismo. En particular, el Ejemplo 10 demuestra que la preincubación de sueros de animales inmunizados con una vacuna multivalente de las presentes reivindicaciones con una proteína de fusión purificada como se indica en las presentes reivindicaciones dio como resultado un porcentaje más bajo de destrucción opsonofagocítica del serotipo de tipo no vacunal de *S. neumoniae*. Todos los efectos técnicos demostrados en la presente solicitud simplemente no fueron revelados ni sugeridos por ninguna de las referencias citadas.

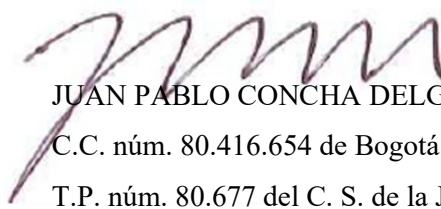
De hecho, el solicitante sostiene que incluso si un experto combinara las referencias citadas y modificara las enseñanzas contenidas en ellas para llegar a la invención reivindicada (incluso en medio de sus claras deficiencias), no habría ninguna expectativa de éxito, y ciertamente ninguna expectativa de lograr una respuesta(s) inmunes efectivas y/o protección contra tipos de *S. pneumoniae* no vacunales.

Al menos por las razones anteriores, las presentes reivindicaciones son inventivas con respecto a las referencias citadas.

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al pliego reivindicatorio así como los argumentos arriba expuestos se puede concluir que la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo establecidos en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

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: - Pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones
 - Recibo de pago por modificación voluntaria.