

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

Señores
AFFINIVAX, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “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”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/050907.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de septiembre de 2019.

PRIORIDAD: US 62/730,471 12 de septiembre de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 09 de mayo de 2024 bajo el número NC2024/0005998, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de una vacuna que proporcione una inmunidad dependiente de linfocitos T contra una amplia gama de serotipos de *S. pneumoniae*.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una vacuna que comprende quince especies de complejos inmunogénicos, donde cada especie de los complejos inmunogénicos comprenden: (a) un antígeno polisacárido biotinilado que comprende biotina y un antígeno polisacárido de un serotipo distinto de *Streptococcus pneumoniae*; y (b) 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; y donde en cada especie de los complejos inmunogénicos, el antígeno polisacárido biotinilado está asociado de manera no covalente con el resto de unión a biotina de la proteína de fusión.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 09 de mayo de 2024 bajo el número NC2024/0005998.

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0004456 el 9 de mayo de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "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".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

- Las reivindicaciones 1 y 6 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman una vacuna que comprende quince "especies" de complejos inmunogénicos cada uno compuesto por (a) un antígeno polisacárido biotinilado de un "serotipo distinto de *Streptococcus pneumoniae*" y (b) una proteína de fusión que comprende dos antígenos o fragmentos antigénicos de las proteínas SP1500 y SP0785 que es "al menos 98%" idéntica a la SEQ ID NO: 6; sin embargo, la reivindicación no incluye todas las características técnicas esenciales estructurales de la invención, ya que, no define la estructura de cada uno de los polisacáridos biotinilados; además, la expresión "serotipo distinto de *Streptococcus pneumoniae*" contempla antígenos capsulares de especies diferentes de *S. pneumoniae* que no han sido explorados en la solicitud. Asimismo, la solicitud no ha explorado composiciones que comprendan proteínas de fusión con cualquier fragmento antigénico de estructura indeterminada de los polipéptidos SP1500 y SP0785 y, que además, sean "al menos 98%" idénticas a la SEQ ID NO: 6. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las vacunas exploradas, esto se logra eliminando la referencia a "especies" de complejos inmunológicos, puesto que, lo que se evidencia son vacunas que comprenden complejos de serotipos de una única especie y, eliminando la expresión "serotipo distinto de *Streptococcus pneumoniae*" y, en lugar de dichas expresiones, se debe definir estructuralmente en las reivindicaciones cada uno de los componentes del producto, que corresponden a cada uno de los 15 serotipos de polisacáridos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de la vacuna antineumocócica MAPS15 de *S. pneumoniae*, biotinilados de forma individual que se encuentran en complejo

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6, sin mencionar porcentajes de identidad y “fragmentos” de estructura indeterminada

- Las reivindicaciones 2 y 4 no se encuentran sustentadas en la descripción porque se refieren a los antígenos polisacáridos capsulares de la vacuna de la reivindicación 1 pero, refiere 24 posibles opciones de serotipos capsulares, siendo que, la descripción no ha explorado todas las hasta 1.7×10^{18} posibles combinaciones de 15 polisacáridos del grupo de 24 incluidos en la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los 15 polisacáridos capsulares explorados, esto se logra eliminando las opciones de polisacáridos que no han sido exploradas en la modalidad de vacuna reclamada de acuerdo con lo sustentado en la descripción.
- La reivindicación 4 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una vacuna que comprende quince especies de complejos inmunogénicos cada uno compuesto por (a) un antígeno polisacárido biotinilado de un “serotipo distinto de *Streptococcus pneumoniae*” y (b) una proteína de fusión que comprende dos antígenos o fragmentos antigénicos de las proteínas SP1500 y SP0785 que es “al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 %” idéntica a la SEQ ID NO: 5 o 4 o “un fragmento antigénico” de estas secuencias; sin embargo, la reivindicación no incluye todas las características técnicas esenciales estructurales de la invención, ya que, menciona la expresión “serotipo distinto de *Streptococcus pneumoniae*” que contempla antígenos capsulares de especies diferentes de *S. pneumoniae* que no han sido explorados en la solicitud. Asimismo, la solicitud no ha explorado composiciones que comprendan proteínas de fusión con cualquier fragmento antigénico de estructura indeterminada de los polipéptidos SP1500 y SP0785 que sean “al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 %” idénticas a la SEQ ID NO: 5 o 4 o proteínas de fusión de estructura indeterminada que comprendan “fragmentos antigénicos” de cualquier tamaño y composición de las SEQ ID NO: 5 o 4. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las vacunas exploradas, esto se logra eliminando la referencia a “especies” de complejos inmunológicos, puesto que, lo que se evidencia son vacunas que comprenden complejos de serotipos de una única especie y, eliminando la expresión “serotipo distinto de *Streptococcus pneumoniae*” y, en lugar de dichas expresiones, se debe definir estructuralmente en las reivindicaciones cada uno de los componentes del producto, que corresponden a cada uno de los 15 serotipos de polisacáridos biotinilados de forma individual que se encuentran en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6, sin mencionar porcentajes de identidad y “fragmentos” de estructura indeterminada
- La reivindicación 5 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una vacuna que comprende quince especies de complejos inmunogénicos cada uno compuesto por (a) un antígeno polisacárido biotinilado de un “serotipo distinto de *Streptococcus pneumoniae*” y (b) una proteína de fusión que comprende dos antígenos o fragmentos antigénicos de las proteínas SP1500 y SP0785 que es “al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 %” idéntica a la SEQ ID NO: 5 o 4; o “un fragmento antigénico” de estas secuencias; sin embargo, la reivindicación no incluye todas las características técnicas esenciales estructurales de la invención, ya que, menciona la expresión “serotipo distinto de *Streptococcus pneumoniae*” contempla antígenos capsulares de especies diferentes de *S. pneumoniae* que no han sido explorados en la solicitud. Asimismo, la solicitud no ha explorado composiciones que comprendan proteínas de fusión

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

con cualquier fragmento antigénico de estructura indeterminada de los polipéptidos SP1500 y SP0785 que sean *“al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 %”* idénticas a la SEQ ID NO: 5 o 4 o proteínas de fusión de estructura indeterminada que comprendan *“fragmentos antigénicos”* de cualquier tamaño y composición de la SEQ ID NO: 5 o 4. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las vacunas exploradas, esto se logra eliminando la referencia a *“especies”* de complejos inmunológicos, puesto que, lo que se evidencia son vacunas que comprenden complejos de serotipos de una única especie y, eliminando la expresión *“serotipo distinto de Streptococcus pneumoniae”* y, en lugar de dichas expresiones, se debe definir estructuralmente en las reivindicaciones cada uno de los componentes del producto, que corresponden a cada uno de los 15 serotipos de polisacáridos biotinilados de forma individual que se encuentran en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6, sin mencionar porcentajes de identidad y *“fragmentos”* de estructura indeterminada.

- Las reivindicaciones 7 y 11 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque reclaman una vacuna que comprende un resto de unión a biotina cuya estructura es *“al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:2 o un fragmento de unión a biotina de esta”*, pero la solicitud no ha explorado cualquier alternativa estructural dentro de los porcentajes de identidad contemplados o cualquier fragmento de unión a biotina de dichas estructuras. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las vacunas exploradas, esto se logra eliminando la referencia a porcentajes de identidad y a fragmentos de estructura indeterminada, de acuerdo con lo sustentado en la descripción.
- La reivindicación 9 presenta errores de dependencia porque, se refiere como dependiente de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que reclaman una vacuna que comprende 15 polisacáridos capsulares pero, señala que dicho producto tiene 24 polisacáridos capsulares lo cual es incoherente, puesto que, se refiere a una modalidad con características técnicas esenciales diferentes a las reclamadas en las reivindicaciones precedentes y, por lo tanto, corresponde en realidad a una reivindicación independiente.
- La reivindicación 9 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una vacuna que comprende veinticuatro especies de complejos inmunogénicos cada uno compuesto por (a) un antígeno polisacárido biotinilado de un *“serotipo distinto de Streptococcus pneumoniae”* y (b) una proteína de fusión que comprende dos antígenos o fragmentos antigénicos de las proteínas SP1500 y SP0785 que es *“al menos 98%”* idéntica a la SEQ ID NO: 4, 5 o 6; sin embargo, la reivindicación no incluye todas las características técnicas esenciales estructurales de la invención, ya que, no define la estructura cada uno de los polisacáridos biotinilados; además, la expresión *“serotipo distinto de Streptococcus pneumoniae”* contempla antígenos capsulares de especies diferentes de *S. pneumoniae* que no han sido explorados en la solicitud. Asimismo, la solicitud no ha explorado composiciones que comprendan proteínas de fusión con cualquier fragmento antigénico de estructura indeterminada de los polipéptidos SP1500 y SP0785 y, que además, sean *“al menos 98%”* idénticas a la SEQ ID NO: 4, 5 o 6. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las vacunas exploradas, esto se logra eliminando la referencia a *“especies”* de complejos inmunológicos, puesto que, lo que se evidencia son vacunas que comprenden complejos de serotipos de una única

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

especie y, eliminando la expresión “*serotipo distinto de Streptococcus pneumoniae*” y, en lugar de dichas expresiones, se debe definir estructuralmente en las reivindicaciones cada uno de los componentes del producto, que corresponden a cada uno de los 15 serotipos de polisacáridos biotinilados de forma individual que se encuentran en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6, sin mencionar porcentajes de identidad y “fragmentos” de estructura indeterminada.

- Las reivindicaciones 10 y 12 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman una vacuna que comprende veinticuatro especies de complejos inmunogénicos cada uno compuesto por (a) un antígeno polisacárido biotinilado de un “*que comprende biotina*” y (b) una proteína de fusión que comprende dos antígenos o fragmentos antigénicos de las proteínas SEQ ID NO: 4 y 5 que son “*al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 %*” idénticos a las SEQ ID NO: 4, 5 o 6; sin embargo, la reivindicación no incluye todas las características técnicas esenciales estructurales de la invención, ya que, no define la estructura cada uno de los antígenos polisacáridos biotinilados que comprenden biotina; además, la expresión “*que comprende biotina*” es redundante con respecto al preámbulo “polisacárido biotinilado”. Asimismo, la solicitud no ha explorado composiciones que comprendan proteínas de fusión con cualquier fragmento antigénico de estructura indeterminada de los polipéptidos SEQ ID NO: 5 y 4 y, que además, sean “*al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 %*” idénticas a las SEQ ID NO: 5 y 4. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las vacunas exploradas, esto se logra definiendo estructuralmente cada uno de sus componentes, que corresponden a la mención de cada uno de los 24 tipos de polisacáridos biotinilados mediante su nombre químico o su estructura y, en el caso de la proteína de fusión mediante su secuencia completa de aminoácidos, eliminando la referencia porcentajes de identidad y “*fragmentos*” de estructura indeterminada de acuerdo con lo sustentado en la descripción.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Lo anterior porque, se reclama una vacuna que comprende quince o veinticuatro especies de complejos inmunológicos compuestos por un antígeno polisacárido biotinilado y un antígeno de un serotipo distinto de *S. pneumoniae* asociados de manera no covalente con una proteína de fusión al menos 98% idéntica a la SEQ ID NO: 6, 5 o 4 que contiene un resto de unión a biotina y dos antígenos polipeptídicos y cualquier composición farmacéutica que lo comprenda; sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para las vacunas antineumocócicas: (a) MAPS24 que contiene 24 polisacáridos capsulares (CPS) neumocócicos de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6 que corresponde a un polipéptido de la rizavidina troncada y 2 proteínas neumocócicas (SP1500 y SP0785); (b) MAPS15 que contiene 15 polisacáridos (PS)

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

capsulares neumocócicos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6; (c) MAPS9 que contiene 9 PS capsulares neumocócicos de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6; (d) MAPS12-valente que comprende PS de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína CP1 SEQ ID NO: 6; (e) MAPS 6-valente que comprende PS de los serotipos 1, 3, 4, 5, 14 y 23F biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína con CP1 (SEQ ID NO: 6) o MAPS 6-valente con una proteína de fusión alternativa (6V MAPS CP2a); y (f) MAPS23 que contiene 23 polisacáridos capsulares (PS) neumocócicos de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9N, 9V, 10 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6 (Págs. 284 a 313).

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es una composición que comprende un complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado asociado de manera no covalente a una proteína de fusión SEQ ID NO: 6 entre un resto de unión a biotina y al menos un antígeno polipeptídico, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento US2015374811 la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** una vacuna antineumocócica MAPS15 que contiene 15 polisacáridos capsulares (CPS) neumocócicos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6 y método para su preparación (Reivs. 14 a 18 parcialmente – Reivs. 1 a 8 totalmente).
- **Grupo inventivo 2:** una vacuna antineumocócica MAPS24 que contiene 24 polisacáridos capsulares (CPS) neumocócicos de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6; una composición farmacéutica que la comprende, un método para preparar la vacuna (Reivs. 14 a 18 parcialmente – Reivs. 9 a 13 totalmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de septiembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	US2015374811	“Protein antigens that provide protection against pneumococcal colonization and/or disease”	31 de diciembre de 2015
D4	Skinner, J. M. et al., Vaccine	“Pre-clinical evaluation of a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15-CRM197) in an infant-rhesus monkey immunogenicity model”	08 de noviembre de 2011

D3¹ divulga nuevos polipéptidos antígenos pneumococales, los ácidos nucleicos que codifican tales antígenos y las composiciones inmunogénicas que los comprenden (Pág. 1, Resumen).

D4² divulga una vacuna 15 valente de conjugados pneumococales (PCV) que contiene polisacáridos capsulares de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F conjugados a CRM197 y formulados sobre un adyuvante de fosfato de aluminio (Pág. 8870, Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2024/0005998 del 09 de mayo de 2024) refiere a: *“Una vacuna que comprende quince especies de complejos inmunogénicos, donde cada especie de los complejos inmunogénicos comprenden: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹<https://patents.google.com/patent/US20150374811A1/en?q=US2015374811>

²Skinner, J. M., Indrawati, L., Cannon, J., Blue, J., Winters, M., Macnair, J., Pujar, N., Manger, W., Zhang, Y., Antonello, J., Shiver, J., Caulfield, M., & Heinrichs, J. H. (2011). Pre-clinical evaluation of a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15-CRM197) in an infant-rhesus monkey immunogenicity model. Vaccine, 29(48), 8870–8876. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.078>

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D4
Una vacuna que comprende	Una composición inmunogénica que comprende	Una vacuna que comprende
quince especies de complejos inmunogénicos, donde cada especie de los complejos inmunogénicos comprende:	un complejo múltiple de sistema de presentación de antígenos (MAPS) (Pág. 67, Col. 111, Ej. 7)	15 conjugados pneumococales de los serotipos (Pág. 8871, Col. Der. Párr. [2.3])
(a) un antígeno polisacárido biotinilado que comprende biotina y un antígeno polisacárido de un serotipo distinto de <i>Streptococcus pneumoniae</i> ; y	Un polisacárido biotinilado neumocócico del serotipo 1 en complejo con (Pág. 67, Col. 111, Ej. 7).	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, y 33F (Pág. 8871, Col. Der. Párr. [2.3]).
(b) una proteína de fusión que comprende una secuencia al menos 98% idéntica a la SEQ ID NO. 6 y comprende del N-terminal al C-terminal (i) un resto de unión a biotina; y (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; y 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 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).	No menciona

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición inmunogénica que comprende: un complejo múltiple de sistema de presentación de antígenos (MAPS)³ 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).

D3 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 que comprende SP0785, SP1500 y PdT (Pág. 16, Col.9, Fig. 7), en donde la SEQ ID NO: 190 del documento D3 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 4 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1 y, está comprendida con un 100% de identidad entre los residuos 399 a 765 de la proteína de fusión SEQ ID NO: 6 de la solicitud, como se evidencia en el Alineamiento N° 3; de manera similar, la SEQ ID NO: 51 del documento D3 comprende con un 100% de identidad la SEQ ID NO: 5 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2.

³ Zhang, F., Lu, Y. J., & Malley, R. (2013). Multiple antigen-presenting system (MAPS) to induce comprehensive B- and T-cell immunity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110(33), 13564–13569. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1073/pnas.1307228110>.

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_4 US2015374811_S190	FRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGD FRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGD *****	60 60
SEQ_ID_NO_4 US2015374811_S190	KVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGED KVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGED *****	120 120
SEQ_ID_NO_4 US2015374811_S190	ATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVEVNS ATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVEVNS *****	180 180
SEQ_ID_NO_4 US2015374811_S190	NVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSY NVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSY *****	240 240
SEQ_ID_NO_4 US2015374811_S190	ISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFVSVNIEVSKTKAILVPVSS ISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFVSVNIEVSKTKAILVPVSS *****	300 300
SEQ_ID_NO_4 US2015374811_S190	LVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEV LVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEV *****	360 360
SEQ_ID_NO_4 US2015374811_S190	KADEATN KADEATN *****	367 367

Alineamiento N° 1: Entre el antígeno neumocócico de SEQ ID NO: 190 del documento D3 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 US2015374811_S51	-----TSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGS MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGS *****	34 60
SEQ_ID_NO_5 US2015374811_S51	YAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSN YAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSN *****	94 120
SEQ_ID_NO_5 US2015374811_S51	SYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQ SYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQ *****	154 180
SEQ_ID_NO_5 US2015374811_S51	TFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLTEAFVAGARKEDTNL TFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLTEAFVAGARKEDTNL *****	214 240
SEQ_ID_NO_5 US2015374811_S51	VKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDEVATKEVKEGQ VKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDEVATKEVKEGQ *****	252 278

Alineamiento N° 2: Entre el antígeno neumocócico de SEQ ID NO: 51 del documento D3 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 US2015374811_S190	MFIDASNFKDFSSIASASSSQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTG -----	60 0
SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	RVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTIEVTSWNLAYEGGSGPAIEQGQD -----	120 0
SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	TFQYVPTTENKSLLDKGGGSSSTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAG -----	180 0
SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	FDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYM -----	240 0

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	KNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFN -----	300 0
SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	EALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLTEAFVAGARKEDTNLVKK -----	360 0
SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	INEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQAAAFRQPSQTALKDEPTHLVVAKEG -----FRQPSQTALKDEPTHLVVAKEG *****	420 22
SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	SVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDS SVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDS *****	480 82
SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	ASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLG ASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLG *****	540 142
SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	DARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVEEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENL DARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVEEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENL *****	600 202
SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	QVKGELSEYNLANLSVGQEVSFTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGS QVKGELSEYNLANLSVGQEVSFTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGS *****	660 262
SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	KYPYTIDVTGEVGDCLKQGSFVNIEVSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKV KYPYTIDVTGEVGDCLKQGSFVNIEVSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKV *****	720 322
SEQ_ID_NO_6 US2015374811_S190	EVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN EVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN *****	765 367

Alineamiento N° 3: Entre el antígeno neumocócico de SEQ ID NO: 190 del documento D3 y el segundo antígeno polipeptídico de SEQ ID NO: 6 de la solicitud.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición inmunogénica de D3 consiste en que la composición de la solicitud comprende quince especies de complejos inmunogénicos de *Streptococcus pneumoniae*.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia porque, (i) la solicitud no ha explorado todas las posibles vacunas que comprendan combinaciones de quince complejos inmunológicos de cualquier especie o de cualquier polisacárido capsular de distintos serotipos de *S. pneumoniae*; (ii) ni ha explorado vacunas que comprendan cualquier tipo de polisacárido biotinilado unido a una cualquier proteína de fusión al menos 98% idéntica a la SEQ ID NO: 6 o a un fragmento antigénico de esta como las contempladas dentro del alcance de la reivindicación, ya que únicamente se evidencian pruebas técnicas para una vacuna antineumocócica MAPS15 que contiene 15 polisacáridos capsulares (CPS) de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6 (Págs. 284 a 313). Por consiguiente, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición inmunogénica de vacuna conocida en D3 con el fin de obtener una composición inmunogénica de vacuna alternativa?

Sin embargo, una vacuna que comprende 15 conjugados pneumococales de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F unidos individualmente a la proteína portadora CRM197 (Pág. 8871, Col. Der. Párr. [2.3]) ya había sido divulgada en D4 que presenta datos sobre la producción y caracterización de



Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

la vacuna, particularmente una tabla comparativa entre varias vacunas de conjugados de polisacárido neumococal en donde se evalúa el efecto del incremento en la valencia sobre la inmunogenicidad serotipo específica (Pág. 8872, Tabla 1); allí se demostró que, la vacuna PCV-15 fue equivalente a la vacuna comercial Prevnar® para los siete serotipos comunes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), en tanto que, PCV-15 demostró además, una respuesta robusta de anticuerpos a los ocho serotipos adicionales 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A, 22F and 33F (Pág. 8873, Col. Izq., Líneas 1 a 24).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los 15 serotipos de polisacáridos de *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de la vacuna de D4 en una vacuna que emplea el sistema MAPS como la de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D3 menciona una composición comprende el complejo inmunológico 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).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 y 14 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la vacuna de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US2015374811	1 a 8 y 14 a 18	Nivel inventivo
D4	Skinner, J. M. <i>et al.</i> , <i>Vaccine</i>	1 a 8 y 14 a 18	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por artículo 30 realizadas previamente a la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: “(...) *Con el objeto de atender a la anterior observación, la solicitante modificó las reivindicaciones de tal forma que solo la reivindicación 1 es independiente.*

(...)

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.

(...)

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



Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

(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.

(...)

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".

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que las objeciones por artículo 30 aún continúan siendo pertinentes para el actual capítulo reivindicatorio en razón a que, contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento, el capítulo reivindicatorio contiene al menos dos reivindicaciones independientes de producto, ya que, a pesar de que el solicitante redacte la reivindicación 9 como una modalidad de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, las características técnicas allí incluidas son diferentes de las contempladas en las reivindicaciones 1 a 8 y reclaman un producto diferente al previamente caracterizado, esto porque las reivindicaciones 1 a 8 se refieren a una vacuna que comprende 15 complejos inmunológicos de antígenos polisacáridos unidos a una proteína de fusión, mientras que, las reivindicaciones 9 a 13 se refieren a una vacuna que comprende 24 complejos de antígenos polisacáridos, esta última solicitando un producto con un alcance mayor del considerado en las reivindicaciones 1 a 8. Así las cosas, se identifican en el capítulo reivindicatorio al menos dos productos diferentes cada uno con características técnicas esenciales estructurales específicas.

En conexión con lo anterior, las expresiones incluidas en la reivindicación 1 no son claras y contemplan realizaciones que no se encuentran sustentadas en la descripción; particularmente, las expresiones: "quince especies de complejos inmunológicos" y "un antígeno polisacárido distinto de *S. pneumoniae*" ya que se consideran ambiguas e imprecisas porque, no refieren una molécula particular con una estructura específica, sino que, contempla cualquier polisacárido antigénico que de acuerdo con la redacción ni siquiera se derivaría de *S. pneumoniae* sino de cualquier otro microorganismo y, dicha afirmación, además de carecer de sustento en la descripción podría incluso considerarse como una ampliación de la materia originalmente presentada porque el capítulo descriptivo únicamente reporta vacunas que comprenden polisacáridos capsulares específicos derivados de serotipos distintos de la misma especie, es decir, *S. pneumoniae* y no de cualquier otro microorganismo distinto.

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

Así mismo, la referencia a “*fragmentos antigénicos*” de polipéptidos se considera imprecisa porque impide establecer las estructuras específicas de las moléculas contempladas ya que, contempla un indeterminado número de secuencias de cualquier tamaño y composición que no han sido exploradas en la solicitud. Lo anterior aplica también para las moléculas definidas mediante porcentajes de identidad con respecto a secuencias de referencia, ya que, no puede establecerse una estructura particular específica para las variantes contempladas; siendo que, no todas las posibles estructuras cobijadas en dichos porcentajes han sido exploradas en la solicitud.

En lo relativo a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por artículo 28 realizadas previamente a la solicitud bajo estudio en donde aclara que: “(...) *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”.

Esta oficina se permite aclarar que, la objeción por falta de suficiencia en la descripción persiste para la materia reclamada toda vez que, no existe suficiente evidencia técnica para todas las posibles vacunas contempladas dentro del alcance de la reivindicación independiente porque la solicitud únicamente presenta pruebas técnicas para cinco vacunas como se refiere a continuación:

- 1) MAPS24 que contiene 24 polisacáridos capsulares (PS) neumocócicos de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6 que corresponde a un polipéptido de la rizavidina truncada y 2 proteínas neumocócicas (SP1500 y SP0785);
- 2) MAPS15 que contiene 15 PS capsulares neumocócicos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6;
- 3) MAPS9 que contiene 9 PS capsulares neumocócicos de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6; (d) MAPS12-valente que comprende PS de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína CP1 SEQ ID NO: 6;
- 4) MAPS 6-valente que comprende PS de los serotipos 1, 3, 4, 5, 14 y 23F biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína con CP1 (SEQ ID NO: 6) o MAPS 6-valente con una proteína de fusión alternativa (6V MAPS CP2a); y
- (5) MAPS23 que contiene 23 polisacáridos capsulares (PS) neumocócicos de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9N, 9V, 10 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6 (Págs. 284 a 313).

En lo concerniente a los argumentos del solicitante con respecto a las objeciones por artículo 25 realizadas previamente a la solicitud bajo estudio en donde aclara que: “(...) *Aunque el solicitante no está de acuerdo, las reivindicaciones se han modificado para abarcar las vacunas MAPS15 y MAPS24.*

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

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".

Se aclara al solicitante que la objeción por falta de unidad de invención persiste para el actual capítulo reivindicatorio, ya que, como se ha mencionado previamente se reclaman al menos dos productos con características técnicas esenciales diferentes que ameritan una búsqueda particular por parte de esta oficina, ya que, el concepto común: una composición que comprende un complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado asociado de manera no covalente a una proteína de fusión entre un resto de unión a biotina y al menos un antígeno polipeptídico, es conocido y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento US2015374811.

Así las cosas, si el deseo del solicitante es reclamar ambos productos, debe restringir la solicitud parental a un único grupo inventivo y presentar el otro grupo en una respectiva solicitud divisional.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por falta de novedad realizadas previamente a la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: "(...) *En particular la reivindicación 1 se modificó de tal forma que reclama una vacuna que comprende quince especies de complejos inmunogénicos, (...)*

(...)

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".

Esta oficina se permite aclarar que, se le asiste la razón al solicitante, ya que, mediante las modificaciones efectuadas el capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de novedad.

En lo relativo a los argumentos del solicitante con respecto a las objeciones por falta de nivel inventivo realizadas previamente a la solicitud bajo estudio en donde señala que: "(...) *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.

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

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. pneumoniae*. 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

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

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”.

Al respecto se aclara que, a pesar de las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio esta oficina considera que el objeto del grupo inventivo 1 analizado en este oficio carece de nivel inventivo, ya que, la reivindicación independiente no incluye todas y cada una de las características técnicas esenciales estructurales de la vacuna, porque no especifica los serotipos de polisacáridos capsulares de cada uno de los 15 complejos inmunológicos componentes de la vacuna y, además, no refiere las secuencias de aminoácidos de las múltiples variantes y fragmentos antigénicos dentro de los porcentajes de identidad señalados de la proteína de fusión. De acuerdo con lo anterior no es posible para esta Oficina relacionar los argumentos del solicitante referentes a las pruebas técnicas de los ejemplos 6 a 11, ni es posible asociar cualquiera de los resultados comparativos allí enunciados con la generalidad de vacunas contempladas dentro del alcance de las reivindicaciones.

Así las cosas, D3 se considera el arte previo más cercano a la invención reclamada porque 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 (Pág. 29, Col. 36, Líneas 48 a 53); en donde la composición de la solicitud se diferencia del objeto reclamado en D3 en que reclama una vacuna que comprende 15 complejos inmunológicos de antígenos polisacáridos biotinilados; no obstante, como se menciona previamente, no es posible asistir un efecto técnico asociado a la diferencia señalada puesto que, la solicitud no presenta pruebas técnicas para el indeterminado número de combinaciones de 15 antígenos polisacáridos biotinilados cualquiera ya que la evidencia técnica únicamente se refiere a una vacuna MAPS15 que contiene 15 PS capsulares neumocócicos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1 SEQ ID NO: 6.

Además, D4 ya divulga una vacuna que comprende 15 conjugados pneumococales de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F unidos individualmente a la proteína portadora CRM197 (Pág. 8871, Col. Der. Párr. [2.3]) y presenta datos sobre la producción y caracterización de la vacuna, particularmente, una tabla comparativa entre varias vacunas de conjugados de polisacárido neumococal para evaluar el efecto del incremento en la valencia sobre la inmunogenicidad serotipo específica (Pág. 8872, Tabla 1) en donde se demostró que la vacuna PCV-15 fue equivalente a la vacuna comercial Prevnar® para los siete serotipos comunes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), en tanto que, PCV-15 demostró además una respuesta robusta de anticuerpos a los ocho serotipos adicionales 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A, 22F y 33F (Pág. 8873, Col. Izq., Líneas 1 a 24).

Por tal razón, constituye el quehacer de la persona del campo técnico interesada en obtener vacunas tipo MAPS derivadas de polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae*

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

evaluar combinaciones de antígenos polisacáridos de distintos serotipos ya conocidas como las del documento D4 en composiciones inmunogénicas tipo MAPS como las divulgadas en D3 y de esta manera, llegaría al objeto reivindicado en el grupo inventivo 1, por lo cual este se considera obvio a la luz de dichas anterioridades.

Finalmente es importante resaltar que, hasta tanto el solicitante no defina de manera clara, concisa y autosuficiente incluyendo todas las características técnicas esenciales de la invención el objeto reclamado no será posible para esta oficina asociar la evidencia técnica al mismo y, por lo tanto, no podrá determinarse la existencia de algún efecto técnico asociado, en consecuencia, el producto se considera una alternativa que carece de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2021/0004456				Examen de patentabilidad							
				1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2019/050907				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 12 de septiembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 12/09/2018						Prioridad X		Presentación			
Solicitante AFFINIVAX, INC.											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14		-	Art. 15		-	Art. 20		-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		14 a 18 parcialmente. 9 a 13 completamente.
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda						1 a 8 y 14 a 18					
Palabras clave utilizadas						MAPS BASED VACCINE, IMMUNOGENIC MULTIPLE ANTIGEN PRESENTING SYSTEM, S. <i>PNEUMONIAE</i> , CAPSULAR POLYSACCHARIDE, FUSION PROTEIN, RHIZAVIDIN, SEQ ID NO: 4, 5 y 6, SEROTYPES 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda						CIP: A61K 38/16, A61K 39/09, C07K 14/315					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)											
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾			Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)		Reivindicaciones /Secuencias afectadas		Citas relevantes del estado de la técnica		Categoría del documento citado ⁽²⁾	
SIPI	NC2018/0000503			18/07/2016		-		-		A	
	NC2019/0002955			29/09/2017		-		-			
	NC2020/0006882			04/12/2018		-		-			
	NC2020/0010664			01/03/2019		-		-			
	NC2020/0014694			18/07/2016		-		-			
ISA CN	WO2004020609			11/03/2004		-		-		A	
	CN1774447			17/05/2006		-		-			
	US2006263846			23/11/2006		-		-			
	CN101180079			14/05/2008		-		-			
	CN101374548			25/02/2009		-		-			
	CN102858365			02/01/2013		-		-			
	US2015374811			31/12/2015		SEQ ID NO: 4, 5 y 6 (100%) 1 a 8 y 14 a 18		SEQ ID NO: 51 y 190 (Pág. 69, Reiv. 5), (Pág. 69, Reivs. 2, 3, 6 y 15), (Pág. 12, Col. 2, Líneas 9 a 30), (Pág. 16, Col.9, Fig. 7), (Pág. 67, Col. 111, Ej. 7), (Pág. 67, Col. 111, Ej. 7), (Pág. 29, Col. 36, Líneas 48 a 53).		Y	
EPO	EP0497524			05/08/1992		-		-		A	
	WO2012155007			15/11/2012		-		-			
	WO2014124228			14/08/2014		-		-			



Oficio N° 14550 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004456

	US20160090404	31/03/2016			
USPTO	US2013121958	16/05/2013	-	-	A
	US2015374811	31/12/2015	-	-	
	Zhang, F. <i>et al.</i> , <i>PNAS</i>	13/08/2013	-	-	
Documento Referido por el revisor	Skinner, J. M. <i>et al.</i> , <i>Vaccine</i>	08/11/2011	1 a 8 y 14 a 18	(Pág. 8871, Col. Der. Párr. [2.3]) (Pág. 8872, Tabla 1) (Pág. 8873, Col. Izq., Líneas 1 a 24)	Y
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Zhang, F., Lu, Y. J., & Malley, R. (2013). Multiple antigen-presenting system (MAPS) to induce comprehensive B- and T-cell immunity. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , 110(33), 13564–13569. Recuperado desde: https://doi.org/10.1073/pnas.1307228110			
		Skinner, J. M., Indrawati, L., Cannon, J., Blue, J., Winters, M., Macnair, J., Pujar, N., Manger, W., Zhang, Y., Antonello, J., Shiver, J., Caulfield, M., & Heinrichs, J. H. (2011). Pre-clinical evaluation of a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15-CRM197) in an infant-rhesus monkey immunogenicity model. <i>Vaccine</i> , 29(48), 8870–8876. Recuperado desde https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.078			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: (26/07/2024)					