

Doctora Sandra Isabel Calderón Rodríguez

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. 14550. 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:

## **1. Claridad de las reivindicaciones**

Su Despacho afirma lo siguiente:

- *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...(…)...*”

- 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  $1.7 \times 10^{18}$  posibles combinaciones de 15 polisacáridos del grupo de 24 incluidos en la reivindicación...(...).
- 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...(...).
- 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*...(...).”.
- 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....(..."*

- *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...(..."*
- *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...(..."*

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

## 2. Descripción

Su Despacho establece lo siguiente:

*“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 rizavirdina troncada y 2 proteínas neumocócicas (SP1500 y SP0785); (b) MAPS15 que contiene 15 polisacáridos (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; (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)”.

### 3. Unidad de invención

Su Despacho afirma lo siguiente:

*“...(...).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, 23Fy 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).*

### 4. Nivel Inventivo

Su Despacho afirma que los documentos **D3** (US2015374811) “Protein antigens that provide protection against pneumococcal colonización and/or disease” y **D4** (Skinner, J. M. et al., Vaccine) “Pre-clinical evaluation of a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine

(PCV 15-CRM 197) in an infant-rhesus monkey immunogenicity model” afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 8 y 14 a 18 de la solicitud en estudio.

Su Despacho hace una comparación entre las características técnicas de la reivindicación 1 de la presente invención y los documentos D3 y D4:

| 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                                                                                        |

Su Despacho considera que el documento D3 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 pues divulga:

“una composición inmunogénica que comprende: un complejo múltiple de sistema de presentación de antígenos (MAPS)<sup>3</sup> 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.

|                                              |                                                                |     |  |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----|--|
| CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment |                                                                |     |  |
| SEQ_ID_NO_4                                  | FRQPSQTALKDEPTHLVWAKEGVSASSVLLSGTIVIAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGD  | 60  |  |
| US2015374811_S190                            | FRQPSQTALKDEPTHLVWAKEGVSASSVLLSGTIVIAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGD  | 60  |  |
|                                              | *****                                                          |     |  |
| SEQ_ID_NO_4                                  | KVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGED   | 120 |  |
| US2015374811_S190                            | KVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGED   | 120 |  |
|                                              | *****                                                          |     |  |
| SEQ_ID_NO_4                                  | ATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSLDATTIVLSTLEGTVVEVNS   | 180 |  |
| US2015374811_S190                            | ATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSLDATTIVLSTLEGTVVEVNS   | 180 |  |
|                                              | *****                                                          |     |  |
| SEQ_ID_NO_4                                  | NVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPPDKKWTGKLSY | 240 |  |
| US2015374811_S190                            | NVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPPDKKWTGKLSY | 240 |  |
|                                              | *****                                                          |     |  |
| SEQ_ID_NO_4                                  | ISDYPKNNGEAAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFVSVNIEVSKTKAILVPVSS | 300 |  |
| US2015374811_S190                            | ISDYPKNNGEAAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFVSVNIEVSKTKAILVPVSS | 300 |  |
|                                              | *****                                                          |     |  |
| SEQ_ID_NO_4                                  | LVMDDSKNYVWIVDEQKAKKVEVSLGNADAENQEITISGLTNGAKVISNPTSSLEEKGKEV  | 360 |  |
| US2015374811_S190                            | LVMDDSKNYVWIVDEQKAKKVEVSLGNADAENQEITISGLTNGAKVISNPTSSLEEKGKEV  | 360 |  |
|                                              | *****                                                          |     |  |
| SEQ_ID_NO_4                                  | KADEATN                                                        | 367 |  |
| US2015374811_S190                            | KADEATN                                                        | 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      | -----TSGDNWSKYQSNKSIITIGFDSTFVPMGFAQKDG                       | 34  |
| US2015374811_S51 | MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSETSGDNWSKYQSNKSIITIGFDSTFVPMGFAQKDG  | 60  |
|                  | *****                                                         |     |
| SEQ ID NO 5      | YAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSN  | 94  |
| US2015374811_S51 | YAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSN  | 120 |
|                  | *****                                                         |     |
| SEQ ID NO 5      | SYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIIVANKEANQYQ | 154 |
| US2015374811_S51 | SYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIIVANKEANQYQ | 180 |
|                  | *****                                                         |     |
| SEQ ID NO 5      | TFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLTEAFVAGARKEDTNL   | 214 |
| US2015374811_S51 | TFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLTEAFVAGARKEDTNL   | 240 |
|                  | *****                                                         |     |
| SEQ ID NO 5      | VKKINEAFSSLYKDGKFQEIISQKWFGEDEVATKEVKEGQ                      | 252 |
| US2015374811_S51 | VKKINEAFSSLYKDGKFQEIISQKWFGEDEVATKEVKEGQ                      | 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       | MFDASNFKDFSSIASASSSQWQSGSTMIIQVDSFGNVSGQVYNRAQGTGCGNSPYPLTG  | 60  |
| US2015374811_S190 | -----                                                        | 0   |
|                   |                                                              |     |
| SEQ ID NO 6       | RVNGTFIAFVSGWNNSTENCNSATGWIGYAQVNGNTEIVTSWNLAYEGGSGPAIEQGQD  | 120 |
| US2015374811_S190 | -----                                                        | 0   |
|                   |                                                              |     |
| SEQ ID NO 6       | TFQYVPTTENKSLKDGSGSSSTSGDNWSKYQSNKSIITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAG  | 180 |
| US2015374811_S190 | -----                                                        | 0   |
|                   |                                                              |     |
| SEQ ID NO 6       | FDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYM | 240 |
| US2015374811_S190 | -----                                                        | 0   |

|                                  |                                                                                                                                                 |            |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| SEQ_ID_NO_6<br>US2015374811_S190 | KNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFN<br>-----                                                                           | 300<br>0   |
| SEQ_ID_NO_6<br>US2015374811_S190 | EALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLETEAFVAGARKEDTNLVKK<br>-----                                                                           | 360<br>0   |
| SEQ_ID_NO_6<br>US2015374811_S190 | INEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGE DVATKEVKEGQAAAFRQPSQTALKDEPTHLVVAKEG<br>-----FRQPSQTALKDEPTHLVVAKEG<br>*****                                           | 420<br>22  |
| SEQ_ID_NO_6<br>US2015374811_S190 | SVASSVLLSGTIVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDS<br>SVASSVLLSGTIVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDS<br>*****         | 480<br>82  |
| SEQ_ID_NO_6<br>US2015374811_S190 | ASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLG<br>ASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLG<br>*****           | 540<br>142 |
| SEQ_ID_NO_6<br>US2015374811_S190 | DARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTWVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENL<br>DARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTWVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENL<br>*****           | 600<br>202 |
| SEQ_ID_NO_6<br>US2015374811_S190 | QVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGS<br>QVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGS<br>*****         | 660<br>262 |
| SEQ_ID_NO_6<br>US2015374811_S190 | KYPYTI DVTGEVGD LKQGF SVNIEVKS KTKAILVPVSSLVMDDSKNVWVIVDEQQA KAKV<br>KYPYTI DVTGEVGD LKQGF SVNIEVKS KTKAILVPVSSLVMDDSKNVWVIVDEQQA KAKV<br>***** | 720<br>322 |
| SEQ_ID_NO_6<br>US2015374811_S190 | EVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN<br>EVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN<br>*****                                         | 765<br>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.

Su Despacho afirma: *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)...(...).... 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 la vacuna... (...)...*

*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”.*

## **5. Modificación a una solicitud en trámite**

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 presento un pliego reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones.

El pliego reivindicatorio modificado se encuentra totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

Las reivindicaciones independientes se modificaron de tal forma que se limitaron en su alcance con el fin de cubrir solamente las composiciones específicas reivindicadas.

Se eliminaron las reivindicaciones 2-9 y 11-13.

La reivindicación 1 se modificó de tal forma que proporciona más detalles de la proteína de fusión definiéndola en relación con la SEQ ID NO: 6. El sustento se puede encontrar en la reivindicación 8. Además, la naturaleza de los 15 serotipos se puede especificar empleando el sustento que se encuentra en la reivindicación 3.

La reivindicación 9 que con la nueva numeración corresponde a la reivindicación 2 se modifica para enfatizar que el complejo 15 valente comprende además un serotipo no valente adicional para formar el complejo 24 valente.

Con la anterior modificación queda claro que la reivindicación 2 puede depender de la reivindicación 1. Se incluyen más detalles de los serotipos incluidos y de la proteína de

fusión para cumplir con los requisitos análogos a los requeridos en la reivindicación 1. El sustento de esta modificación se encuentra a lo largo de la solicitud tal como fue presentada ya que representa los complejos 24-valentes ejemplificados, por ejemplo de las reivindicaciones 10 y 13.

La reivindicación 10 que con la nueva numeración corresponde a la reivindicación 3 se modifica para convertirla en una reivindicación independiente que reivindica la vacuna 24-valente con la proteína de fusión definida por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6. La base de esta enmienda se encuentra en la reivindicación 13.

Es normal poder reivindicar la dependencia de una vacuna que contiene A y B con respecto a una vacuna que comprende A. Por lo que se reformula la reivindicación 9 para enfatizar la presencia de todas las características de la reivindicación 1 en la reivindicación 2, junto con características adicionales.

#### **- Descripción**

De conformidad con las modificaciones hechas al pliego reivindicatorio es claro que el capítulo descriptivo divulga la invención reclamada de manera suficientemente clara y completa para que una persona versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla.

#### **- Unidad de invención**

El artículo 25 de la Decisión 486 establece:

*La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo”.*

La solicitante argumenta que el pliego reivindicatorio se modificó de tal forma que ninguna de los documentos del estado del arte enseña la característica técnica especial de la proteína de fusión de SEQ ID NO: 6. Esta característica está presente en la reivindicación 1 y en las

reivindicaciones de 24 valentes, por lo que el pliego reivindicatorio cumple con el requisito de unidad de invención.

El documento **D3** es el más cercano a una divulgación de la misma proteína de fusión y la secuencia del componente de rizavidina, el componente SP0785 y el componente SP1500 son las mismas.

Sin embargo, el documento **D3** no divulga el orden en el que se disponen los componentes, que debe ser para tener la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3:

rhizavidin-linker-SP1500-linker-SP0785

El documento **D3** no divulga proteínas de fusión que contengan los tres componentes, ni el orden en el que deben estar dispuestos, ni la presencia de un enlazador entre los tres componentes, ni la naturaleza de los dos enlazadores.

Por lo tanto, la proteína de fusión de SEQ ID NO: 6 no se divulga en **D3**. La presente solicitud es la primera divulgación de esta proteína de fusión en particular que, por lo tanto, puede actuar como una característica técnica especial y unificar las reivindicaciones de la solicitud.

Además, exactamente los mismos 15 serotipos están presentes tanto en la reivindicación 1 como en la reivindicación de los 24-valente, unidos a la biotina y en complejos con la proteína de fusión de SEQ ID NO: 6, por lo que todas las características de la reivindicación 1 están presentes en la reivindicación de los 24-valente, que es efectivamente los complejos inmunogénicos 15-valente, que además comprenden 9 complejos más.

Teniendo en cuenta las modificaciones al pliego reivindicatorio como las anteriores reivindicaciones, es claro que el pliego reivindicatorio modificado cumple a cabalidad con el requisito de unidad de invención establecido en el artículo 25 de la Decisión 486.

## **6. Nivel inventivo:**

El artículo 18 de la Decisión 486 establece lo siguiente:

*“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

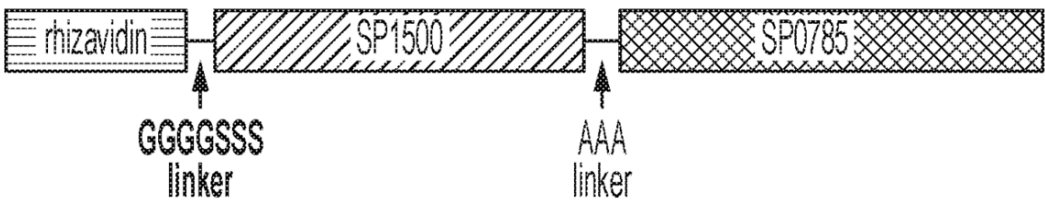
A continuación demostraré el nivel inventivo de la presente invención con relación a los documentos **D3** y **D4**.

Es importante en primer lugar entender las diferencias entre la presente invención y el documento **D3**:

a) La naturaleza de la proteína de fusión de rizavidina es diferente.

El documento **D3** no revela la secuencia completa de la proteína de fusión de SEQ ID NO:6. Solo se revela la rizavidina unida a SP0785, SP1500 o PdT. La proteína de fusión compleja de SEQ ID NO:6 no se revela, por lo que no se divulga la elección de qué proteínas incorporar, en qué orden incorporarlas y qué enlaces colocar entre los fragmentos. (N.B. La alineación 3 presentada por el examinador muestra claramente el primer enlace GGGGSSSS en las posiciones 137-143 y el segundo enlace AAA en las posiciones 396-399 de SEQ ID NO:6).

La SEQ ID NO: 6 requiere una disposición específica de dichos polipéptidos, ya que el polipéptido SP1500 se encuentra entre el polipéptido rizavidina y el polipéptido SP0785. Dicha estructura se muestra en la Figura 2 de la solicitud tal como se presentó y se copia a continuación:



El arte previo no revela las características individuales de la reivindicación 1 modificada.

b) La complejidad de la composición que comprende al menos 15 complejos diferentes. Cada uno de los complejos contiene la misma proteína transportadora de SEQ ID NO: 6 y la biotina unida a un sacárido, sin embargo, la diferencia en el complejo proviene del uso de al menos 15 antígenos sacáridos diferentes. Esto es mucho más complejo que lo que se presenta en los ejemplos del documento **D3**, donde el ejemplo más cercano es el Ejemplo 7, donde los complejos MAPS se crearon utilizando un solo sacárido (sacárido neumocócico tipo 1) unido a una proteína de fusión que contiene solo rizavidina y una sola proteína adicional (SP0785, SP1500, SP0435 o PdT).

El efecto técnico asociado con estos cambios es una vacuna mejorada que es capaz de provocar respuestas inmunitarias protectoras tanto contra los antígenos sacáridos de una gama de cepas neumocócicas como contra otros antígenos, como lo demuestra la capacidad de la composición para provocar respuestas inmunitarias contra serotipos no incluidos en la selección de antígenos sacáridos.

El problema técnico objetivo puede ser, por lo tanto, la provisión de una vacuna mejorada capaz de provocar una respuesta inmunitaria protectora que comprenda respuestas contra componentes sacáridos y proteínicos presentes en una amplia gama de cepas neumocócicas.

Esto se ve sustentado en los ejemplos que muestran:

La proteína de fusión CP1 utilizada en el ejemplo 3 es la misma que la SEQ ID NO:6, por lo que todos los ejemplos utilizan la proteína de fusión reivindicada. Como se describe en el párrafo [00459], MAPS24 es una vacuna de MAPS multivalente que contiene 24 polisacáridos capsulares neumocócicos 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, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1. MAPS15 es una vacuna de MAPS multivalente 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.

Se llevan a cabo una serie de pruebas en sueros, incluidos los resultados de ELISA que se muestran en las figuras 9-13. Un resultado sorprendente fue la extensión de la protección a la protección de la colonización del serotipo 6B que se muestra en el ejemplo 6. El párrafo

[0488] sugiere que esto puede deberse a la respuesta inmunitaria generada contra los antígenos SP1500 y SP0785 que se encuentran en CP1 (SEQ ID NO:6).

Los resultados de los ejemplos 8, 9 y 10 respaldan aún más la idea de protección, no solo de los antígenos sacáridos sino también de los antígenos SP1500 y SP0875.

La figura 22 muestra la capacidad de los sueros generados contra una composición de MAPS 24v para generar una respuesta inmunitaria contra 15A, 16F, 23A, 31, 35B y 35F que no estaban presentes en la vacuna como antígenos sacáridos. Las figuras 23 y 24 también muestran respuestas inmunitarias sorprendentes contra los serotipos 16F y 15A que no se incluyeron en la vacuna como antígenos sacáridos.

En conjunto, estos resultados apuntan a que la proteína CP1 (SEQ ID NO:6) tiene la sorprendente capacidad de extender la respuesta inmunitaria a cepas neumocócicas fuera del rango de antígenos sacáridos en la composición.

Las proteínas requeridas se conocen a partir de la enseñanza del documento **D3**, que enseña un grupo de 76 proteínas neumocócicas que incluyen SP1500 y SP0785. Es cierto que SP1500 y SP0785 muestran un buen resultado en los ejemplos, pero también lo hacen SP2145 y Ptd.

La Figura 6 parece estar relacionada con un experimento MAPS y el MAPS utilizado es un sacárido de tipo 1 biotinilado en complejo con rizavidina ligado a SP0785 o SP1500 o SP0435 o Ptd. Los resultados en la Figura 6 parecen ser para combinaciones de las proteínas, por lo que es difícil saber cuáles seleccionar. En particular, no se describe el enlace de la rizavidina a SP1500 con SP0785.

No existe ninguna enseñanza que indique la selección de las proteínas específicas SP1500 y SP0785 ni ninguna enseñanza sobre el orden en que deben disponerse los diferentes componentes. Tampoco existe ninguna enseñanza que indique que se inserta un enlazador GGGGSSS entre la rizavidina y SP1500 ni que se inserta un enlazador AAA entre SP1500 y SP0785, lo cual es necesario para lograr la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6.

La solución proporcionada por la reivindicación 1 tampoco es obvia porque es sorprendente que una proteína de fusión pueda producir una respuesta inmunitaria protectora tan buena.

Para que esto ocurra, la proteína de fusión debe contener tres componentes que se plieguen bien y no afecten al plegamiento de los demás componentes. El fragmento de rizavidina debe plegarse bien para unirse bien a la biotina y permitir la formación de complejos estables y los epítomos neumocócicos importantes en SP1500 y SP0785 también deben plegarse bien para proporcionar una respuesta inmunitaria protectora funcional. La enseñanza del arte previo solo apunta a que la rizavidina se fusiona a una sola proteína.

El experto en la materia también podría tener dudas sobre si una composición tan compleja como la composición de al menos 15 valencias de la reivindicación 1 sería capaz de producir una respuesta inmunitaria fuerte contra todos los componentes, sin ninguna interferencia inmunitaria que reduzca la eficacia de la vacuna. La composición de la reivindicación 1 es mucho más compleja que la sugerida en el documento **D3**, donde un polisacárido de tipo 1 se combina con 4 proteínas neumocócicas. Además, la proteína CP1 de SEQ ID NO: 6 no tiene antecedentes en vacunas multivalentes, por lo que el experto no tendría expectativas de éxito de que pudiera proporcionar ayuda a las células T de manera consistente para todos los antígenos sacáridos y no provocar la supresión del portador, lo que se conoce en el campo de las vacunas desde hace muchos años (véase, por ejemplo, Fattom et al (1999) Vaccine 17; 126-133 o Anderson et al (2003) Vaccine 21; 1554-1559 o Dagan et al (1998) Infection and Immunity 66; 2093-2098).

En resumen, la reivindicación 1 proporciona una composición de mayor complejidad en comparación con las enseñanzas del documento **D3**. Contiene al menos 15 complejos que contienen antígenos sacáridos y una proteína de fusión que contiene dos antígenos neumocócicos. La proteína de fusión es nueva en sí misma, ya que la naturaleza de los antígenos y su orden se seleccionan para lograr una proteína de fusión que induce una respuesta inmunitaria protectora contra serotipos no incluidos como antígeno sacárido y actúa como un proveedor de epítomos de células T para ayudar a los antígenos sacáridos a lograr fuertes respuestas inmunitarias dependientes de T. Esto no podría haberse esperado de una proteína de fusión no probada.

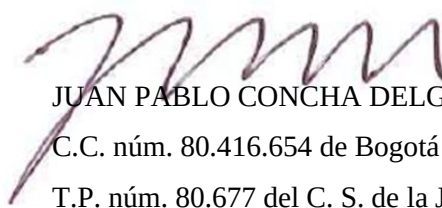
El documento **D4** no revela ninguna proteína de fusión.

Por lo tanto, la persona versada en la materia no estaría motivada a combinar los documentos **D4** y **D3** para llegar al objeto de la reivindicación 1 modificada. Por lo tanto, la presente invención es inventiva.

Teniendo en cuenta las modificaciones hechas al pliego reivindicatorio así como los argumentos arriba expuestos se puede concluir que la presente invención no solamente es novedosa como ya lo ha reconocido su Despacho sino que cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 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:

- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones
- Recibo de pago por modificación voluntaria
- Recibo de pago por examen de patentabilidad