

P- 2021/10791

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0007354**

Solicitud de patente a nombre de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **15121** notificado electrónicamente el 28 de agosto de 2024, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de treinta y cinco (35) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado previamente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificó la reivindicación 1 para incorporar las características de la reivindicación dependiente 16 en la opción (i) y establecer modalidades preferidas de la SEQ ID NO:61 en la opción (ii). El soporte para la opción (i) se encuentra en la reivindicación 16, por su parte, la opción (ii) se encuentra soportada en la solicitud tal como se presentó, por ejemplo, en el párrafo entre las páginas 67 y 68, que menciona las opciones preferidas para cada aminoácido X₁ a X₁₂:

*"En la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC. IDNO.: 61 (Figura 69) contenida en el péptido inhibidor de KLK5, es adecuado que: Xaa16 (**X₁**) sea Ala, Asp, **Gly**, Gln, **Leu**, Ser o Thr; Xaa17 (**X₂**) sea Arg, Glu, Asn, **Gln***

o **Ser**; Xaa18 (**X₃**) sea Asp, **Gln**, Ile, Thr, **Trp** o Tyr; Xaa19 (**X₄**) sea Arg, Gly, Met, **Gln** o **Thr**; Xaa20 (**X₅**) sea **Asp**, Glu, **Leu**, Lys, Thr o **Tyr**; Xaa21 (**X₆**) sea Glu, **Gly**, **His**, Leu, **Ser**, Gln o Tyr; Xaa22 (**X₇**) sea Asp, Gly, **Gln**, **Ser** o Tyr; Xaa24 (**X₈**) sea Ala, **Asp**, **Glu**, Gly, Asn, **Ser** o Thr; Xaa25 (**X₉**) sea **Arg** o Lys; Xaa26 (**X₁₀**) sea **Asp**, **Glu**, Gln, Ser o **Val**; Xaa27 (**X₁₁**) sea Phe o **Tyr**; y Xaa28 (**X₁₂**) sea **Asp** o Glu."

En donde se establecen cada una de las opciones mencionadas en la nueva reivindicación 1. Además, el solicitante desear resaltar que dichas opciones también se mencionan en las reivindicaciones originales 4 a 15.

- 1.2** Se eliminaron las reivindicaciones 2-42, 49, 66, 67, 70-79, y 88-93.
- 1.3** Se ajustó la numeración y la dependencia del capítulo de acuerdo con las modificaciones mencionadas previamente.
- 1.4** La nueva reivindicación 3 (basada en la antigua reivindicación 43), se modificó de modo que ahora menciona que "*Cys15 a Cys45, Cys23 a Cys42 y Cys31 a Cys63 forman cada uno un enlace disulfuro*". Esta modificación se encuentra en la solicitud presentada, por ejemplo, en la página 66.
- 1.5** La nueva reivindicación 8 (basada en la antigua reivindicación 50) se modificó sustituyendo la expresión "*uno y opcionalmente más de uno*" por el artículo "un" antes del término "*resto*", y especificando que el resto es un "*resto que mejora la semivida en sangre*". Esta modificación se sustenta en la página 75 de la solicitud presentada.
- 1.6** La anterior modificación también se realiza en las reivindicaciones que dependen directamente de la nueva reivindicación 8 (por ejemplo, la nueva reivindicación 9).
- 1.7** La nueva reivindicación 9 (basada en la antigua reivindicación 51) se modificó para especificar que el segundo péptido "*se selecciona del grupo que consiste en una región Fc de inmunoglobulina o un fragmento funcional de la misma, un dominio CH3 de inmunoglobulina y albúmina*". Esta modificación se encuentra sustentada en la página 75 de la solicitud presentada.

- 1.8** La nueva reivindicación 12 (basada en la antigua reivindicación 54) se modificó para reemplazar la frase "*anticuerpo o fragmento del mismo y comprende una o más regiones Fc*" por "*región Fc o un fragmento funcional de la misma*". El soporte para esta enmienda se encuentra en la página 76 de la solicitud presentada.
- 1.9** Las nuevas reivindicaciones 13 a 17 (basadas en las antiguas reivindicaciones 55 a 59) se modificaron para eliminar la expresión "*o cada*" inmediatamente antes de "*región Fc*".
- 1.10** La nueva reivindicación 12 (basada en la antigua reivindicación 60) se modificó para especificar que el conjugado comprende "*de uno a cinco ácidos aspártico o de uno a cinco ácidos glutámicos...*". El soporte para esta modificación se encuentra en la página 69 líneas 4 a 10 de la solicitud presentada originalmente.
- 1.11** La nueva reivindicación 19 (basada en la antigua reivindicación 61) se modificó de modo que ahora es una reivindicación independiente. Además, la parte (i) se modificó para eliminar la referencia a las SEQ ID NO: 50, 52, 54, 56, 58 y 60; y modificar la parte (ii) que ahora menciona "*una secuencia de aminoácidos formada por la eliminación de un aminoácido de la secuencia de aminoácidos descrita en (i) anteriormente y en la que el conjugado inhibe la actividad proteasa de KLK5 humana activa*"; el soporte para esta modificación se encuentra en la solicitud originalmente presentada, al menos, en la página 72, sección (a3).
- 1.12** La nueva reivindicación 24 (basada en la antigua reivindicación 68) se modificó para eliminar la referencia a "*el anticuerpo o fragmento de unión del mismo...*", y para hacer referencia a un péptido "*obtenido mediante el método según la reivindicación 22 o 23*". El soporte para esta modificación se encuentra en la solicitud presentada al menos en las páginas 12 y 15, partes (49) y (66).
- 1.13** La nueva reivindicación 25 (basada en la antigua reivindicación 69) se modificó para decir que la composición farmacéutica comprende además "*un diluyente, portador, solubilizante, conservante emulsionante y/o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable*". El respaldo para esta enmienda se encuentra en la página 122 de la solicitud presentada.
- 1.14** Las nuevas reivindicaciones 26 a 34 (basadas en las antiguas reivindicaciones 80 a 87 y 94) se modificaron cada una para establecer, como alternativa, "*una secuencia de aminoácidos formada por la eliminación de un aminoácido de...*" la secuencia de aminoácidos a la que se hace referencia. El soporte para estas

modificaciones se encuentra en la solicitud presentada, al menos, en la página 72, sección (a3).

1.15 Se incluyó la nueva reivindicación 35 dirigida a una composición farmacéutica que comprende el conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 34 y *"un diluyente, portador, solubilizante, conservante emulsionante y/o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable"*. El soporte para la nueva reivindicación 35 se encuentra en la solicitud presentada al menos en la página 15, parte (69) y en la página 123.

Al respecto me permito manifestar que las modificaciones realizadas en esta oportunidad se realizan sin que por ello deba interpretarse que el solicitante acepta alguna de las objeciones establecidas en el oficio de la providencia y sin perjuicio o renuncia de los derechos del solicitante de buscar la protección de la materia allí contenida en etapas posteriores del trámite.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Sobre la no aceptación de las modificaciones presentadas el 28 de julio de 2021 (NC2021/0009989), 28 de febrero de 2022 (NC2022/0002275) y 26 de marzo de 2024 (NC2021/0007354)

El examinador señala que los capítulos reivindicatorios presentados el 28 de julio de 2021 (NC2021/0009989), 28 de febrero de 2022 (NC2022/0002275) y 26 de marzo de 2024 (NC2021/0007354) no pueden ser aceptados porque, en su opinión, contienen materia que ampliaría el alcance de la solicitud original.

En concreto, el examinador indica que la solicitud no proporciona soporte para el alcance de la reivindicación 1 presentada el 26 de marzo de 2024, pues, de acuerdo con el examinador:

- no existe ningún aparte en donde se haga referencia explícitamente a una secuencia de aminoácidos idéntica en un 98% o más con la secuencia correspondiente a las posiciones 4 a 66 en la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 34, 40 y 48,
- el examinador reitera que no existe una referencia explícita en el capítulo descriptivo para una modalidad de péptido que comprenda las posiciones 4 a 66

de cualquiera de las SEQ ID NO: 34, 40 y 48 ya que dichas secuencias se refieren únicamente por su secuencia completa como conjugados.

En relación con los argumentos presentados en la respuesta al primer concepto técnico de fondo, en donde se exponía que la solicitud tal como se presentó si proporciona soporte para los péptidos reivindicados previamente, es decir, la secuencia de los residuos 4 a 66 de las SEQ ID NO: 34, 40 o 48, o una secuencia de aminoácidos que es 98% idéntica a la misma, el Examinador sostiene que la solicitud en las partes (a1) y (a4) citadas, solo contemplan, (1) conjugados que comprenden el péptido mutante SPINK2 unido a una región Fc, que tiene las secuencias completas de las SEQ ID NO: 34, 40 o 48, y (2) conjugados que tienen una secuencia de aminoácidos que es 98% idéntica a la SEQ ID NO: 34, 40 o 48.

Al respecto, el solicitante desea manifestar su desacuerdo con la opinión del examinador, pues las reivindicaciones presentadas previamente en el curso del trámite administrativo no amplían el alcance de la solicitud tal como se presentó originalmente.

Sin embargo, con el fin de dar continuidad al trámite de la solicitud, el solicitante desea resaltar que las reivindicaciones modificadas ya no hacen referencia a porcentajes de identidad con una secuencia de referencia, sino que se dirigen a variantes limitadas de acuerdo con las secuencias de aminoácidos específicas. De hecho, la reivindicación 1 se modificó para eliminar la referencia a SEQ ID NO:61 en el preámbulo y para incorporar el objeto de la antigua reivindicación dependiente 16 en la parte (i). La reivindicación 1 también se modificó para agregar la parte (ii), que señala "*los aminoácidos representados por SEQ ID NO:61*" donde las posiciones variables X_1 - X_{12} se definen de acuerdo con los aminoácidos en estas posiciones de las SEQ ID NO:34, 40 o 48.

El soporte para las opciones (i) y (ii) en la solicitud tal como se presentó se analiza a continuación:

- El soporte explícito para la opción (i) se encuentra en la solicitud originalmente presentada, por ejemplo, en la reivindicación original 16 y en las páginas 71, parte (a1),
- Por su parte, el soporte explícito para la opción (ii), es decir, para reclamar la SEQ ID NO:61 estableciendo aminoácidos específicos en cada una de las posiciones variables X_1 - X_{12} se encuentra en la solicitud tal como se presentó al menos en las páginas 8 y 9, partes (1) y (3)-(15).

En relación con la opción (ii) de la nueva reivindicación 1, el solicitante desea enfatizar que una persona normalmente versada en la materia (el público objetivo de esta invención) reconocería sin dificultad, a partir del texto original de la solicitud, que los inventores contemplaron explícitamente la combinación específica de posiciones variables mencionada en la parte (ii). Esto es evidente en el lenguaje utilizado en las páginas 8 y 9, que describe los péptidos mutantes SPINK2 presentes en las SEQ ID NOs 34, 40 y 48.

Es importante destacar que la solicitud original divulga explícitamente que:

- Los péptidos de la invención contienen la secuencia SEQ ID NO: 61 (ver reivindicación original 1).
 - Los conjugados de la invención comprenden un péptido descrito según la invención (ver reivindicación original 50).
 - Por lo tanto, dichos conjugados incluyen la secuencia SEQ ID NO: 61.
 - Adicionalmente, los conjugados de péptidos inhibidores de KLK5/KLK7 o KLK5/KLK14 incluyen secuencias de aminoácidos correspondientes a las SEQ ID NOs 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 y 96 (ver página 79, opción (a1)).
- Por lo tanto, las secuencias correspondientes a la SEQ ID NO: 61 contenidas en las secuencias de la opción a1, proporcionan soporte adicional para la nueva reivindicación 1.

En consecuencia, las posiciones descritas en la nueva reivindicación 1, opción (ii), que corresponden a las SEQ ID NOs 34, 40 y 48, constituyen realizaciones específicas de la secuencia peptídica SEQ ID NO: 61. Estas combinaciones específicas de sustituciones de aminoácidos en las 12 posiciones variables no solo son compatibles con la solicitud original, sino que también reflejan la intención clara de los inventores de incluir dichas combinaciones como parte integral de la invención.

Por tanto, los péptidos descritos en la parte (ii) de la reivindicación 1 modificada no representan ampliación de la materia inicialmente divulgada, sino realizaciones descritas desde el principio en la descripción y reivindicaciones originales. De esta manera, la opción (ii) está totalmente respaldada por la solicitud inicial, y no introduce materia adicional.

En vista de lo anterior amablemente solicito que se acepte el capítulo presentado junto a este memorial y se continúe el trámite de la solicitud teniéndolo en cuenta.

3. Materia no patentable

3.1 No es una invención

El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 1 a 8, 10, 12, 14, 18 a 20, 23, 26, 30, 32, 38 y 79 no se consideran una invención, toda vez que el alcance de la materia reclamada, es decir, una secuencia de SEQ ID NO: 61 con doce posiciones variables de residuos aminoácidos en donde X_1 a X_{12} que pueden ser cualquier aminoácido, contempla la correspondiente estructura aminoácida del péptido SPINK2 humano tal cual como se encuentra en la naturaleza, lo cual implica que la materia reclamada no es una invención de acuerdo con lo establecido en el Art. 15 literal (b) de la Decisión 486.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que, de acuerdo con las modificaciones realizadas en la nueva reivindicación 1, la solicitud se refiere ahora únicamente a péptidos SPINK2 mutantes específicos -definidos en términos de secuencias específicas- que no se ha demostrado que existan en la naturaleza. Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

3.1 Excepciones de patentabilidad

El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 71 y 71 no serían patentables porque, a pesar de estar encabezadas como una composición, hacen referencia al tratamiento de una enfermedad relacionada con KLK5, lo cual corresponde a materia considerada exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 literal (d) de la Decisión 486.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que las reivindicaciones que pudiesen relacionarse directa o indirectamente a métodos de tratamiento han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

3.2 Reivindicaciones relativas a uso

De manera similar, el examinador señala que el objeto de las antiguas reivindicaciones 72 y 73 tampoco sería patentable por cuanto se refieren al uso dado a las composiciones farmacéuticas reclamadas.

Al respecto, me permito manifestar que las reivindicaciones objetadas no hacen parte del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial, superando así las objeciones del examinador.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

4.1 El examinador afirma que las 16, 42, 61, 76 y 80 a 94 no son claras porque hacen referencia a las figuras.

Con respecto a esta objeción, me permito resaltar que las referencias a las figuras fueron reemplazadas por las secuencias específicas correspondientes, con el fin de mejorar la claridad del capítulo reivindicatorio. Teniendo en cuenta lo anterior, la objeción en este sentido fue superada.

4.2 El examinador indica que la reivindicación 46 no es clara porque las expresiones: *"inhibe la actividad proteasa de KLK5 humana activa"*, *"inhibe selectivamente KLK5 humana y, opcionalmente, KLK7 o KLK14 humana"*, o *"produce el péptido (...)"* se consideran resultados a alcanzar y contemplan cualquier alternativa estructural presente o futura que llegue a dicho fin.

Al respecto, me permito manifestar el desacuerdo del solicitante con las observaciones del examinador.

Además, el solicitante manifiesta que la reivindicación 46 únicamente indica que el péptido o vector *"produce el péptido"* de acuerdo con las reivindicaciones a las que se hace referencia, pero no contiene ninguna de las otras objeciones a las que hace referencia el examinador. En consecuencia, a continuación, se aborda únicamente el lenguaje pertinente de la reivindicación 46 (nueva reivindicación 5).

En concreto, se resalta que para determinar si la materia reivindicada está soportada por la descripción tal como se presentó, se debe tener en cuenta el conocimiento previo de una persona normalmente versada en la materia. En este caso, el código genético

(que correlaciona codones específicos de tres nucleótidos con los aminoácidos que codifican) es bien conocido y se puede utilizar para diseñar varias secuencias de polinucleótidos que codifican la misma secuencia de aminoácidos para su expresión en una célula huésped. Por lo tanto, el solicitante sostiene que la reivindicación 46 es completamente clara y está sustentada por la descripción original.

Por otra parte, se hace notar que la reivindicación independiente presenta las características estructurales de los péptidos de la invención, por lo tanto, la reivindicación 5 no se refiere a *cualquier* alternativa sino únicamente a aquellas células que comprenden un polinucleótido que codifica para dichos péptidos, o un vector que incluye dicho polinucleótido o que puede producir dichos péptido.

Por lo tanto, respetuosamente deseo resaltar que la objeción con respecto a esta expresión resulta de una interpretación injustificadamente estricta de las disposiciones del Art. 30 de la Decisión 486.

4.3 El examinador señala que las reivindicaciones 54 a 57 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque mencionan que el segundo péptido es un anticuerpo "*o un fragmento del mismo*" o a que cada región Fc es una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD y/o IgE o "*fragmento de las mismas*" de modo que abarcan fragmentos no funcionales de dichas moléculas. Por lo tanto, el examinador sugiere modificar la redacción de las mencionadas reivindicaciones e indicar que el anticuerpo incluye un "*fragmento funcional de unión al antígeno*" y que la región Fc incluye un "*fragmento funcional de esta*".

Al respecto, el solicitante desea resaltar que el capítulo reivindicatorio se modificó de acuerdo con la sugerencia del examinador, de modo que ahora se establece que los fragmentos son fragmentos funcionales. De este modo, la objeción al respecto ha sido superada.

4.4 El examinador señala que las reivindicaciones 50, 51, 54 y 78 no son claras porque, incluyen los términos "*opcionalmente*", "*opcionalmente más*"; "*más restos opcionales*" y/o "*una o más*" que son no limitativos e impiden establecer el alcance de la reivindicación.

En este sentido, me permito resaltar que, con el fin de superar esta objeción, el solicitante ha decidido eliminar los términos objetados. En vista de lo anterior, la objeción ha quedado superada.

- 4.5** El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 9, 11, 13, 15, 17, 21, 22, 24, 25, 27, 28 y 31, 33 a 37, 39 a 41 no son claras porque se refieren a posiciones variables mediante dos numeraciones diferentes para una misma posición siendo una en la prosa "Xaa(...)" y otra en los paréntesis "(X(...))".

Frente a lo anterior, me permito resaltar que las reivindicaciones objetadas han sido eliminadas. De este modo, la objeción al respecto ha quedado completamente superada.

- 4.6** El examinador indica que la reivindicación 43 no es clara porque se refiere a la estructura secundaria del péptido mutante SPINK2 pero no señala en que posiciones se posicionan los enlaces disulfuro, esenciales para la caracterización estructural de la molécula. Asimismo, el examinador indica que la solicitud no ha explorado cualquier posición para la formación de dichos enlaces.

Al respecto me permito resaltar que la nueva reivindicación 2 fue modificada siguiendo la amable sugerencia del examinador, de modo que ahora se señalan las posiciones en las que se forman los enlaces disulfuro. Por lo tanto, la objeción al respecto ha quedado superada.

- 4.7** El examinador menciona que reivindicaciones 49 y 66 no son claras porque pretenden caracterizar el péptido mutante de SPINK2 o sus conjugados de acuerdo con su proceso de obtención, a pesar de que pueden definirse apropiadamente por su estructura completa.

Frente a lo anterior, se resalta que las antiguas reivindicaciones 49 y 66 no hacen parte del capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial. Así, la objeción ha sido superada.

- 4.8** El examinador indica que las reivindicaciones 50 y 51 no son claras porque incluyen el término "*resto*" el cual es ambiguo y no permite determinar a qué tipo de molécula o estructura se hace referencia, lo cual impide establecer la estructura del conjugado.

En este sentido, se hace notar que la nueva reivindicación 8 (basada en la antigua reivindicación 50) se modificó para especificar que el resto es un *"resto que mejora la semivida en sangre"*. Además, se modificó la nueva reivindicación 9 (antigua reivindicación 51), que depende de la reivindicación 8, para especificar que el resto que mejora la semivida en sangre es *"un segundo péptido seleccionado del grupo que consiste en una región Fc de inmunoglobulina o un fragmento de la misma, un Dominio CH3 de inmunoglobulina y albúmina"*.

Asimismo, se destaca que los restos que mejoran la vida media de los fármacos basados en proteínas son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y la solicitud presentada se refiere a varios de dichos restos conocidos. Véase, por ejemplo, la página 75. La región Fc de la inmunoglobulina, el dominio CH3 de la inmunoglobulina y la albúmina, como se indica en la nueva reivindicación 9, se encuentran entre los restos bien conocidos que mejoran la vida media plasmática.

El solicitante sostiene que, en vista de este conocimiento en la técnica y la divulgación de la descripción como se señaló anteriormente, las reivindicaciones 8 y 9 (basadas en las antiguas reivindicaciones 50 y 51) serían claras para una persona normalmente versada en la materia.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicito que la objeción sea reconsiderada.

4.9 El examinador menciona que las reivindicaciones 54 a 57 no son claras y no están sustentadas en la descripción porque debido a su tamaño, una molécula de anticuerpo no corresponde a un péptido sino a un polipéptido; además, el examinador indica que la expresión *"fragmento del mismo"* o *"fragmento de la(s) misma(s)"* es imprecisa y abarca cualquier molécula con cualquier estructura desde un único aminoácido, pero la solicitud no ha explorado conjugados entre el péptido y un anticuerpo de longitud completa o un fragmento de indeterminada longitud y función.

Al respecto, me permito manifestar el desacuerdo del solicitante con la opinión del examinador, toda vez que las reivindicaciones 54 a 57 modificadas son claras y están sustentadas por la descripción. Específicamente, como se señaló anteriormente con respecto a la objeción al término *"fragmento"*, la reivindicación 54 (de la que dependen las reivindicaciones 55 a 57) fue modificada para eliminar el término anticuerpo y establecer que el segundo péptido es una *"región Fc o un fragmento funcional de la misma"* (siguiendo la sugerencia del examinador).

Además, considero pertinente resaltar que los conjugados de péptidos mutantes SPINK2 que comprenden una región Fc se ejemplifican en toda la descripción, incluidos, por ejemplo, en los Ejemplos 3 y 5-7. Además, la reivindicación 54 depende de la reivindicación 51 y, por lo tanto, requiere que la región Fc o fragmento de esta *"mejore la vida media en sangre"*. Además, es importante tener en cuenta que es bien sabido que la capacidad de una región Fc de inmunoglobulina para modular la semivida plasmática reside en la interacción de Fc con el receptor Fc neonatal (FcRn), y los residuos y porciones de Fc de inmunoglobulina importantes para mediar esta interacción han sido ampliamente estudiados y, por lo tanto, también son generalmente conocidos. Véase, por ejemplo, Liu, Protein Cell 9:15-32, 2018 (presentado previamente como Anexo A).

Por lo tanto, respetuosamente me permito manifestar que el término *"fragmento funcional de la misma"* -con respecto a una región Fc de inmunoglobulina y limitado por su capacidad para mejorar la semivida en sangre- es razonablemente preciso y no cubre *"cualquier molécula con cualquier estructura de un solo aminoácido"* como lo señala el examinador.

Por lo tanto, respetuosamente solicito que la objeción sea reconsiderada.

4.10 El examinador menciona que las reivindicaciones 54 a 59 no son claras porque presentan errores de redacción ya que, mencionan la expresión *"porque la o cada región Fc"* la cual es incoherente.

Frente a lo anterior, me permito resaltar que las antiguas reivindicaciones 54 a 59 fueron modificadas de modo que ya no incluyen la expresión objetada por el examinador. Además, me permito señalar que la antigua reivindicación 54 no incluye dicha expresión, por lo que la objeción no es aplicable a dicha reivindicación.

Por lo tanto, la objeción ha sido superada.

4.11 El examinador indica que la reivindicación 60 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque se refiere a un conjugado que se caracteriza porque: *"comprende de uno a varios ácidos aspárticos y/o ácidos glutámicos añadidos al extremo amino-terminal del mismo"* y dicha expresión es no limitativa e impide establecer el número y tipo de residuos específicos añadidos al N-terminal. Además, el examinador indica que la solicitud no ha explorado

cualquier estructura con un indeterminado número de residuos de aminoácidos y cualquier secuencia para estos.

En este sentido, me permito resaltar que la nueva reivindicación 18 (basada en la antigua reivindicación 60) se modificó para establecer que el conjugado comprende de uno a cinco ácidos aspártico o de uno a cinco ácidos glutámicos añadidos al extremo amino del mismo. En consecuencia, la nueva reivindicación 18 limita el número de residuos añadidos a un número y tipo definido de residuos específicos.

Además, la solicitud tal como se presentó contiene ejemplos específicos de conjugados que contienen tres ácidos aspárticos, o un ácido aspártico, añadidos al extremo N terminal. Véase la solicitud en, por ejemplo, SEQ ID NO: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 y 96. En vista de la similitud entre el ácido aspártico y el ácido glutámico (por ejemplo, cadenas laterales de ácido carboxílico similares y propiedades químicas), y en vista del número limitado de ácidos aspártico o glutámico ahora especificados en la reivindicación 18, se considera que estos ejemplos son razonablemente representativos del alcance de la reivindicación 18. Por estas razones, la nueva reivindicación 18 es clara y cuenta con pleno sustento en la descripción tal como se presentó, por lo que la objeción al respecto ha sido superada.

4.12 El examinador menciona que la reivindicación 61 no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un conjugado haciendo referencia a un porcentaje de identidad con respecto a una secuencia de referencia, lo cual es impreciso e impide establecer la estructura de todas las variantes de conjugados contempladas al alcance de la reivindicación. Además, el examinador considera que dicha definición incluye resultados a alcanzar que no definen la estructura de las moléculas y contemplan cualquier alternativa estructural presente o futura que llegue a tal fin, incluyendo aquellas que presenten modificaciones en regiones conservadas de la estructura del péptido mutante SPINK2 que no serían funcionales.

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar que, tal como se mencionó previamente, las reivindicaciones no hacen referencia a porcentajes de identidad.

Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

4.13 El examinador asegura que la reivindicación 61 presenta errores de dependencia porque su preámbulo se refiere a un conjugado de acuerdo con las

reivindicaciones 50 a 60, pero las secuencias de conjugados suministradas SEQ ID NO: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 96 no incluyen ninguno de los péptidos mutantes SPINK2 SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 o 32 comprendidas en los conjugados de las reivindicaciones 50 a 60, por lo que, en realidad corresponde a una reivindicación independiente que se refiere a una molécula con diferentes características técnicas esenciales estructurales.

Con el fin de superar dicha objeción, el solicitante ha decidido modificar la redacción de la nueva reivindicación 19 (basada en la antigua reivindicación 61) de modo que ahora es una reivindicación independiente.

4.14 El examinador manifiesta que las reivindicaciones 62 y 63 no son claras porque reclaman un conjugado que comprende el péptido mutante de SPINK2 y *"un segundo péptido"* el cual no se define mediante alguna característica técnica esencial estructural. Además, el examinador señala que la solicitud no ha explorado *cualquier* estructura para dicho segundo péptido.

Frente a lo anterior, me permito resaltar que las nuevas reivindicaciones 20 y 21 (basadas en las antiguas reivindicaciones 62 y 63) dependen de la reivindicación 9, que define que el segundo péptido como un resto que mejora la vida media en sangre y que se *"selecciona del grupo que consiste en una región Fc de inmunoglobulina, un dominio CH3 de inmunoglobulina y albúmina"*. En vista de esta modificación, la referencia al *"segundo péptido"* en las reivindicaciones 20 y 21 es clara, por lo que la objeción al respecto debe darse por superada.

4.15 El examinador indica que las reivindicaciones 65 y 74 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque se refieren a un método para producir el conjugado que comprende cualquier célula que comprenda cualquier secuencia codificante para un conjugado, la síntesis química del conjugado y/o una purificación por afinidad empleando un anticuerpo de unión al péptido mutante de SPINK2; sin embargo, la solicitud no ha explorado procesos de producción que comprendan cualquier célula con cualquier ácido nucleico codificante para cualquier conjugado o que comprendan la purificación por afinidad con cualquier anticuerpo contra el péptido mutante de SPINK2.

Al respecto, me permito señalar que la objeción queda superada por medio de las modificaciones realizadas en las reivindicaciones.

Específicamente, es pertinente tener en cuenta que la reivindicación 74 (que mencionaba la purificación por afinidad usando un anticuerpo) fue eliminada. Además, las nuevas reivindicaciones 22 y 23 (basadas en las antiguas reivindicaciones 64 y 65) están limitadas a secuencias de aminoácidos específicas para el péptido o conjugado mutante SPINK2 en virtud de la dependencia indirecta a la nueva reivindicación 1 y la dependencia directa de la reivindicación 21 modificada.

Por lo tanto, la objeción ha sido superada.

4.16 El examinador asegura que la reivindicación 75 no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama cualquier método para identificar un péptido mutante de SPINK2 que comprende incubar cualquier péptido mutante de prueba en presencia de una proteasa KLK5.

En este sentido, se hace notar que la antigua reivindicación 75 fue eliminada del capítulo reivindicatorio, superando así la objeción al respecto.

4.17 El examinador señala que las reivindicaciones 75 a 78 no son claras porque, se refiere a un método para identificar un compuesto inhibidor de KLK5 o a un método para medir la actividad proteasa de KLK5 que comprende una etapa de "medir" el cual es ambiguo ya que no refiere mediante que metodologías o técnicas se lleva a cabo y que, se considera esencial para reproducir el proceso.

Al respecto me permito resaltar que las antiguas reivindicaciones 75 a 78 no hacen parte del capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial. Por lo tanto, la objeción al respecto ha quedado superada.

Teniendo en cuenta lo anteriormente planteado, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

5. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

En particular, el examinador indica que, a pesar de que se reclama *cualquier* péptido mutante de SPINK2, un péptido de SEQ ID NO: 61 que comprende 12 residuos variables tipo "X" que pueden sustituirse por *cualquier* aminoácido, *cualquier* ácido nucleico que lo codifique, *cualquier* conjugado que lo comprenda, *cualquier* anticuerpo que lo reconozca, *cualquier* composición que contenga dichos péptidos, conjugados, ácidos nucleicos y/o anticuerpos y cualquier proceso para su producción, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para los péptidos con mutaciones específicas en cada una de las posiciones variables representados por las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 y 32, para los conjugados con SEQ ID NO: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 y 96 y para los ácidos nucleicos, composiciones y métodos asociados a dichas estructuras (Págs. 138 a 173).

Frente a lo anterior, me permito resaltar las drásticas limitaciones realizadas en el alcance de la materia reclamada, la cual se refiere ahora a péptidos que poseen características técnicas (secuencias) específicas y modalidades asociadas a dichos péptidos. Además, el solicitante señala que los péptidos al alcance de la nueva reivindicación 1 han sido plenamente explorados en la descripción como fue originalmente presentada.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

6. Unidad de Invención

El examinador reitera su objeción manifestando que la solicitud no cumpliría con el requisito de unidad de invención, pues el elemento común a las distintas invenciones reclamadas, un péptido mutante de SPINK2, habría sido anticipado por los documentos WO2018117244, WO2017123401 y Chen, T, et al. Identification of trypsin-inhibitory site and structure determination of human SPINK2 serine proteinase inhibitor. *Proteins*, 77(1), 209–219. De este modo, el examinador indica que la presente invención se refiere a 30 grupos inventivos distintos.

El solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo con esta objeción, toda vez que el concepto técnico común a los péptidos reclamados en la presente invención es

un péptido mutante SPINK2 que inhibe KLK5, especialmente KLK5 humana, la cual es una característica técnica nueva e inventiva. Esta característica es común entre los Grupos de Invención 1 a 30 señalados por el examinador (y también en otros péptidos divulgados en la solicitud).

Además, de acuerdo con sus características funcionales, los péptidos reclamados se pueden dividir en tres categorías:

- (i) aquellos que inhiben selectivamente KLK5;
- (ii) aquellos que también inhiben KLK7 (es decir, péptidos que actúan como inhibidores duales); y
- (iii) aquellos que también inhiben KLK14 (es decir, una segunda categoría de inhibidores duales).

Por lo tanto, para (i), (ii) y (iii) anteriores, las propiedades de inhibición selectiva de KLK5, inhibición dual de KLK5/KLK7 e inhibición dual de KLK5/KLK14 puede considerarse como una característica técnica nueva e inventiva que es común entre las SEQ ID NO: relevantes.

En vista de lo anterior, los péptidos y conjugados correspondientes a cada una de las categorías (i), (ii) y (iii) anteriores son los siguientes:

- (i) SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20 así como 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 y 96;
- (ii) SEQ ID NO: 22, 24, 26 y 28 así como 50, 52, 54 y 56; y
- (iii) SEQ ID NO: 30 y 32 así como 58 y 60.

Ejemplo de lo anterior se evidencia en la sección de la solicitud titulada "Texto libre de listado de secuencias", páginas 174 a 182 (anotando las secuencias peptídicas y conjugadas como "inhibidor de KLK5", inhibidor de KLK5/KLK7" o "inhibidor de KLK5/KLK14".

Ahora bien, dado que las nuevas reivindicaciones se dirigen a los péptidos selectivos de KLK5 y sus conjugados, correspondientes a la categoría (i), los péptidos reivindicados comparten un concepto común inventivo que no había sido revelado previamente en los documentos del arte previo, y, por lo tanto, la solicitud cumple con los requerimientos según el Artículo 25 de la Decisión 486.

De esta manera, respetuosamente solicito que se retire la objeción a este respecto.

7. Aplicación Industrial

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 46, 47, 64, 68 y 69 no cumplirían el requisito de aplicación industrial, toda vez que, según lo divulgado en la descripción, las células allí mencionadas pueden ser una célula autóloga o alogénica útil en la terapia células de las enfermedades relacionadas con KLK5. Por lo tanto, el examinador considera que no es claro que el objeto de la invención pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria o actividad productiva y, por consiguiente, se considera que la materia reclamada no es susceptible de aplicación industrial.

Cabe destacar que, aunque la descripción de la invención abarca diversas realizaciones, el verdadero alcance de la protección otorgada por las reivindicaciones está definido exclusivamente por las características expresamente incluidas en las mismas, y no por aquellas que pudieran eventualmente incorporarse. Es relevante señalar también que las reivindicaciones en cuestión no contemplan ninguna forma de terapia, ya que no están relacionadas con efectos terapéuticos ni hacen referencia a pacientes.

En este contexto, es fundamental subrayar que la evaluación del cumplimiento de los requisitos de patentabilidad debe basarse en el alcance establecido por las reivindicaciones, utilizando la descripción únicamente como contexto para interpretarlas. Esto no implica, en ningún caso, que la materia reclamada quede limitada por el contenido de una sección específica de la descripción, como parece sugerir el examinador.

Es más, de acuerdo con el Artículo 51 de la Decisión 486 de 2000:

"El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción, los dibujos y, en su caso, el listado de secuencias o el depósito de material biológico servirán para interpretarlas."

En este caso, es importante subrayar que, contrariamente a lo señalado por el examinador, el alcance de las reivindicaciones presentadas en este memorial no tiene relación alguna con la aplicación de las células en terapia celular. Las nuevas reivindicaciones 5, 6, 22 y 24 (que se basan en las reivindicaciones objetadas por el

examinador) están exclusivamente dirigidas a aspectos de la invención relacionados con la producción de los péptidos y conjugados reclamados.

Es relevante destacar que una persona normalmente versada en la materia podría comprender fácilmente que los péptidos reclamados tienen un amplio rango de aplicaciones potenciales distintas a las mencionadas por el examinador en su objeción. En particular, las células y los productos derivados de ellas pueden emplearse en la elaboración de composiciones farmacéuticas que contengan los péptidos y conjugados en cuestión, sin que ello implique terapia génica. A este respecto, la descripción de la solicitud hace referencia a las células utilizadas para la producción recombinante de los péptidos y conjugados de la invención, tal como se indica en las secciones (46), (47) y (64) en las páginas 12, 14 y 15. Además, se puede consultar el punto 4 de la página 102, el segundo párrafo de la página 108 y los textos que van desde el último párrafo de la página 113 hasta el segundo párrafo de la página 118, los cuales se refieren, directa o indirectamente, a las células utilizadas en la producción recombinante de los péptidos y conjugados de la invención.

En este contexto, es pertinente destacar que la aplicabilidad industrial de una invención se entiende en términos de su capacidad para ser fabricada o utilizada en cualquier tipo de industria. Bajo este principio, y considerando el contexto técnico y las aplicaciones descritas en la solicitud, las reivindicaciones cumplen con los requisitos de aplicabilidad industrial establecidos por la normativa vigente. Por tanto, respetuosamente, solicitamos que se dé por superada la objeción planteada.

8. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 49, 50 a 57 y 66 carecerían de novedad a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento **D1** (WO2018117244).

En particular, el examinador sustenta su objeción en un alineamiento de SEQ ID NO: 61 de la presente solicitud, la cual contiene 12 residuos de aminoácidos variables, con la SEQ ID NO:30 de D1.

En este sentido, me permito resaltar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Es decir, de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el

estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, al invento en su totalidad y no a sus componentes de manera aislada.

Al respecto, considero pertinente recalcar que, para considerar que el objeto de la solicitud carece de novedad, se debe contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención en estudio debe estar contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado del arte no debe centrarse o limitarse a los elementos de esta que son previamente conocidos, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto quiere decir que debe analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está totalmente comprendida en el estado de la técnica, es decir, de forma individual en el documento D1, lo cual no sucede en este caso.

En particular, se hace notar que la objeción con respecto a la novedad de la presente invención se supera por medio de las modificaciones realizadas.

En este sentido, me permito resaltar que las reivindicaciones 49 y 66 no hacen parte del pliego presentado junto con esta respuesta, por lo que la objeción con respecto a las mismas ha sido superada.

De otro lado, es pertinente tener en cuenta que la reivindicación 1 fue modificada para establecer los aminoácidos en las posiciones variables de la SEQ ID NO:61, limitando así el objeto reivindicado a secuencias peptídicas inhibidoras de KLK5 específicas, que son diferentes de SEQ ID NO:30 de D1. Por lo tanto, la materia reclamada es nueva.

Así, dado que el documento D1 no divulga de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación

independiente de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

9. Nivel inventivo

Por otra parte, el examinador establece en su concepto técnico que las reivindicaciones 9, 11, 15, 16, 43 a 45, 48, 58 a 63, 65, 74 a 78 actualmente presentadas no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas del documento **D1** (WO2018117244) y **D2** (WO2017123401).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *"se considerará que la 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"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las características técnicas mencionadas en las nuevas reivindicaciones no pueden derivarse de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica representadas en los documentos D1 y D2, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

En este sentido, es importante señalar que la objeción con respecto a las reivindicaciones 9, 11, 15, 16 y 74-78, ha sido superada, toda vez que no hacen parte del pliego presentado junto a esta respuesta.

Ahora bien, en cuanto a las reivindicaciones 43-45, 48, 58-63 y 65, me permito nuevamente señalar mi desacuerdo con la opinión del examinador por las razones presentadas en la respuesta al anterior Oficio.

La materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo

Frente a lo anterior, el solicitante respetuosamente manifiesta que las reivindicaciones modificadas se han definido las posiciones variables de la SEQ ID NO: 61 y se ha especificado secuencias específicas inhibidoras de KLK5 como se describe en la descripción.

Además, como se indicó en respuesta a la objeción de la unidad de invención, los péptidos mutantes SPINK2 que inhiben KLK5 humano como se reivindica son nuevos e inventivos con respecto a la técnica citada, pues no hay ninguna enseñanza o sugerencia de los péptidos mutantes SPINK2 inhibidores de KLK5 reivindicados en D1 o D2, ya sea solos o en combinación.

De hecho, la técnica citada se aleja de un péptido mutante SPINK2 que inhibe KLK5. Véase, por ejemplo, D1 en el párrafo [0153], que sugiere que los péptidos inhibidores de HTRA1 no deberían tener actividad inhibidora contra otras proteasas tales como la calicreína plasmática.

Por lo tanto, las enseñanzas de los documentos citados no solo no anticiparían la materia reclamada, pues no divulgan sus características estructurales y funcionales, sino que alejarían a la persona normalmente versada en la materia.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

10. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el presentado anteriormente.

11. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iii) La presente invención se relaciona con un único concepto inventivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486;
- iv) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486, y
- v) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

12. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por treinta y cinco (35) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un péptido mutante de SPINK2 que inhibe la actividad proteasa de KLK5 humana activa, en donde el péptido comprende:

- (i) los aminoácidos en las posiciones 1 a 63 en la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 20; o
- (ii) la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO:61, en donde

X₁ es Leu, X₂ es Gln, X₃ es Trp, X₄ es Thr, X₅ es Asp, X₆ es His, X₇ es Gln, X₈ es Glu, X₉ es Arg, X₁₀ es Asp, X₁₁ es Tyr, y X₁₂ es Asp;

X₁ es Gly, X₂ es Gln, X₃ es Trp, X₄ es Gln, X₅ es Tyr, X₆ es Ser, X₇ es Ser, X₈ es Asp, X₉ es Arg, X₁₀ es Val, X₁₁ es Tyr y X₁₂ es Asp; o

X₁ es Gly, X₂ es Ser, X₃ es Gln, X₄ es Thr, X₅ es Leu, X₆ es Gly, X₇ es Ser, X₈ es Ser, X₉ es Arg, X₁₀ es Glu, X₁₁ es Tyr, y X₁₂ es Asp.

2. El péptido de conformidad con la reivindicación 1, en donde el péptido tiene tres enlaces disulfuro y tiene una estructura tridimensional que se caracteriza por incluir una estructura de bucle, una hélice α y una lámina β , en donde Cys15 a Cys45, Cys23 a Cys42 y Cys31 a Cys63 forman cada uno un enlace disulfuro.

3. Un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para la secuencia de aminoácidos comprendida en el péptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2.

4. Un vector que comprende el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 3.

5. Una célula que comprende el polinucleótido de conformidad con la

P-2021/10791 (NC2021/0007354)
Reivindicaciones en respuesta a Oficio No. 15121
Noviembre 25, 2024

reivindicación 3 o el vector de conformidad con la reivindicación 4 o produce el péptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2.

6. Un método para producir un péptido mutante de SPINK2, caracterizado porque comprende los pasos (i) y (ii) a continuación:

- (i) cultivar la célula de conformidad con la reivindicación 5; y
- (ii) recolectar el péptido mutante de SPINK2 del cultivo.

7. Un método para producir el péptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque comprende un paso de preparación del péptido mediante síntesis química o traducción *in vitro*.

8. Un conjugado que comprende el péptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde el péptido está unido a un resto que mejora la semivida en sangre.

9. El conjugado de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el resto que mejora la vida media en sangre comprenden un segundo péptido seleccionado del grupo que consiste en una región Fc de inmunoglobulina o un fragmento funcional de la misma, un dominio CH3 de inmunoglobulina y albúmina.

10. El conjugado de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el segundo péptido está ubicado en el lado amino-terminal del mutante de SPINK2.

11. El conjugado de conformidad con la reivindicación 9 caracterizado porque el segundo péptido está ubicado en el lado carboxi-terminal del mutante de SPINK2.

12. El conjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque el segundo péptido es una región Fc o un fragmento

P-2021/10791 (NC2021/0007354)
Reivindicaciones en respuesta a Oficio No. 15121
Noviembre 25, 2024

funcional de la misma.

13. El conjugado de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la región Fc es una región Fc de inmunoglobulina humana, o un fragmento funcional de la misma.

14. El conjugado de conformidad con la reivindicación 12 o 13, caracterizado porque la región Fc es una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD y/o IgE, o un fragmento funcional de las mismas.

15. El conjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque la región Fc es una región Fc de IgG1 humana, o un fragmento funcional de la misma.

16. El conjugado de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque la región Fc de IgG1 humana comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 87.

17. El conjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, caracterizado porque la región Fc es una región Fc de tipo silvestre o mutante.

18. El conjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, caracterizado porque el conjugado comprende de uno a cinco ácidos aspárticos o de uno a cinco ácidos glutámicos añadidos al extremo amino-terminal del mismo.

19. Un conjugado que comprende la secuencia de aminoácidos descrita en (i) o (ii) a continuación:

(i) la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de SEQ ID NOs: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 y 96; o

(ii) una secuencia de aminoácidos formada por la delección de un

P-2021/10791 (NC2021/0007354)
Reivindicaciones en respuesta a Oficio No. 15121
Noviembre 25, 2024

aminoácido de la secuencia de aminoácidos descrita en (i) y en la que el conjugado inhibe la actividad proteasa de KLK5 humana activa.

20. El conjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 18, caracterizado porque el mutante de SPINK2 y el segundo péptido están unidos entre sí mediante un enlazador.

21. El conjugado de conformidad con la reivindicación 20, en donde el enlazador es un tercer péptido que no es el mutante de SPINK2 ni el segundo péptido.

22. Un método para producir el conjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 21, caracterizado porque comprende los pasos (i) y (ii) siguientes:

(i) cultivar una célula que comprenda un polinucleótido que comprenda una secuencia de nucleótidos que codifique para una secuencia de aminoácidos comprendida en el conjugado o un vector en el que se inserte el polinucleótido; y

(ii) recolectar un conjugado de péptido mutante de SPINK2 o un resto de péptido comprendido en el conjugado del cultivo.

23. Un método para producir el conjugado de péptido mutante de SPINK2 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 21, caracterizado porque comprende un paso de preparación del conjugado o un resto peptídico comprendido en el conjugado mediante síntesis química o traducción *in vitro*.

24. Una composición que comprende el péptido de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2 u obtenido por los métodos de conformidad con las reivindicaciones 22 o 23, el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 3, el vector de conformidad con la reivindicación 4, la célula de conformidad con la reivindicación 5, y/o el conjugado de conformidad con cualquiera de las

P-2021/10791 (NC2021/0007354)
Reivindicaciones en respuesta a Oficio No. 15121
Noviembre 25, 2024

reivindicaciones 8 a 21.

25. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

el péptido de conformidad con la reivindicación 1 o 2, el polinucleótido de conformidad con la reivindicación 3, el vector de conformidad con la reivindicación 4, la célula de conformidad con la reivindicación 5 y/o el conjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 21, y

un diluyente, portador, solubilizante, conservante emulsionante y/o agente auxiliar farmacéuticamente aceptable.

26. Un conjugado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 34 o una secuencia de aminoácidos formada por la eliminación de un aminoácido de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 34.

27. Un conjugado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 36 o una secuencia de aminoácidos formada por la eliminación de un aminoácido de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 36.

28. Un conjugado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 38 o una secuencia de aminoácidos formada por la eliminación de un aminoácido de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 38.

29. Un conjugado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 40 o una secuencia de aminoácidos formada por la eliminación de un aminoácido de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 40.

P-2021/10791 (NC2021/0007354)
Reivindicaciones en respuesta a Oficio No. 15121
Noviembre 25, 2024

30. Un conjugado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 42 o una secuencia de aminoácidos formada por la eliminación de un aminoácido de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 42.

31. Un conjugado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 44 o una secuencia de aminoácidos formada por la eliminación de un aminoácido de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 44.

32. Un conjugado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 46 o una secuencia de aminoácidos formada por la eliminación de un aminoácido de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 46.

33. Un conjugado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 48 o una secuencia de aminoácidos formada por la eliminación de un aminoácido de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 48.

34. Un conjugado que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 96 o una secuencia de aminoácidos formada por la eliminación de un aminoácido de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 96.

35. Una composición farmacéutica que comprende:
el conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 34; y
un diluyente, portador, solubilizante, conservante emulsionante y/o agente auxiliar.



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0007354
Recibo: 24-93540
Fecha: 22/11/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Consignación No: 1043945

Patente PCT
PÉPTIDO MUTANTE DE SPINK2 INHIBIDOR DE CALICREÍNA 5 (KLK5)

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000