

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente No. **NC2022/0002545**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“PROTEÍNAS DE FUSIÓN QUE COMPRENEN UN DOMINIO DE UNIÓN A INTEGRINA Y A FOSFATIDILSERINA” (nuevo título)**

Solicitante: **NOVARTIS AG**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada los solicitantes del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 15920** notificado el 09 de septiembre de 2024, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el Examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

- La reivindicación 1 se modificó para definir las secuencias de aminoácidos de las proteínas de fusión reivindicadas. Además, se eliminó la expresión *“terapéutica”* tal como lo fue requerido.
- No se incluye las anteriores reivindicaciones 2-14. Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias fueron reenumeradas.

- Se modificó la secuencia de la reivindicación 12 para que refiera a la SEQ ID NO: 46 que corresponde a la secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión.
- La reivindicación 17, se modificó para ser definida en términos de una línea celular por lo que resulta patentable. Además, se eliminó la expresión “*opcionalmente*” que fue objetada.

Estas modificaciones no amplían el objeto inicialmente solicitado y se encuentran debidamente soportadas en la Descripción, según se allegó inicialmente.

2. Pago por Nuevo Examen de Patentabilidad

Teniendo en cuenta lo mencionado en el literal d), de la sección 1.2.2.5.1., del Título X de la Circular Única, así como las modificaciones introducidas a las reivindicaciones en esta oportunidad, se presenta junto con este escrito, copia del recibo de la tasa por un nuevo examen de patentabilidad.

Se solicita atentamente tener en cuenta este pago y llevar a cabo un nuevo examen de patentabilidad.

3. Sobre el Título de la Solicitud

Señala el Examinador que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la Descripción y las Reivindicaciones. Por lo tanto, se sugiere un nuevo título.

En respuesta a esta objeción se agradece al Examinador el título sugerido. Sin embargo, teniendo en cuenta el objeto reivindicado por el nuevo pliego de reivindicaciones, se sugiere modificar el título de la solicitud para indicar:

“PROTEÍNAS DE FUSIÓN QUE COMPRENDEN UN DOMINIO DE UNIÓN A INTEGRINA Y A FOSFATIDILSERINA”

Se considera que este título refleja con claridad el objeto reivindicado, cumple con los requisitos del Artículo 27 de la Decisión 486.

4. Sobre la Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, es posible establecer que éstas resultan más claras y concisas. En particular:

- No se incluye las anteriores reivindicaciones 2 a 14. En consecuencia, las objeciones formuladas para ellas se ven superadas.
- La nueva reivindicación 1 define las secuencias de aminoácidos de las proteínas de fusión reivindicadas. Además, se eliminó la expresión “*terapéutica*” tal como lo fue requerido.
- Se modificó la secuencia de la reivindicación 12 para que refiera a la SEQ ID NO: 46 que corresponde a la secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión.
- La reivindicación 17, se modificó ser definida en términos de una línea celular por lo que resulta patentable. Además, se eliminó la expresión “opcionalmente” que fue objetada.

De esta manera se determina que las reivindicaciones cumplen con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486.

5. Sobre la Novedad y el Nivel Inventivo

Las reivindicaciones originales 5, 6, 10-17 y 20 fueron consideradas novedosas por la oficina europea de patentes encargada de la búsqueda internacional. Sin embargo, el Examinador afirma que las reivindicaciones carecen de novedad y nivel inventivo a la luz de los documentos D1: WO2013/049200 y D2: US2004/0197314.

El documento D1 divulga la proteína de fusión EDIL3-Fc así como su uso para el tratamiento local o sistémico de una periodontitis inflamatoria asociada a pérdida ósea. El documento D2 revela composiciones y métodos para expresar selectivamente proteínas de fusión, tipo polipéptido en una vesícula de membrana, polipéptido fusionado a un polipéptido de direccionamiento.

Ninguno de los documentos del estado de la técnica divulga una proteína de fusión que comprende un dominio de unión a integrina, un dominio de unión a fosfatidilserina (PS) y un dominio de solubilización, en el que el dominio de

solubilización se inserta entre el dominio de unión a integrina y el dominio de unión a PS, y en el que el dominio de solubilización comprende albúmina de suero humano (HSA) o el dominio 3 de HSA (HSA D3).

Las proteínas de fusión, según las presentes reivindicaciones, son proteínas con un dominio HSA insertado entre los dos dominios de la proteína. Las proteínas de fusión según las presentes reivindicaciones mantienen las principales funciones biológicas de la proteína de tipo salvaje, por ejemplo, al funcionar como puente de PS exponiendo las células moribundas, los desechos y las micropartículas a los fagocitos y, por lo tanto, desencadenando la eferocitosis. Además, las proteínas de fusión terapéuticas de la presente divulgación tienen una mejor capacidad de desarrollo, en particular una menor pegajosidad y una mejor solubilidad en comparación con la proteína MFG-E8 de tipo salvaje (wtMFG-E8).

Los datos mostrados en la Figura 3 indican que la pegajosidad inherente de la proteína wtMFG-E8 plantea un reto en la manipulación en el laboratorio y, muy probablemente, durante la fabricación y producción de fármacos, donde se requieren pasos de captura y pulido para producir el fármaco con un alto rendimiento y una pureza muy elevada. Por el contrario, la adhesión de la proteína manipulada se redujo drásticamente en comparación con wtMFG-E8 y prácticamente no se observaron diferencias entre las diluciones realizadas en placas no adhesivas frente a las placas de polipropileno (Fig 3B). Estos datos sugieren que la inserción de un dominio de solubilización en las proteínas de las presentes reivindicaciones puede mejorar su manipulación técnica para mejorar el rendimiento por pasos y, por tanto, el rendimiento global durante el proceso de fabricación.

Los datos del Ejemplo 3.2 demuestran que las proteínas de fusión de las presentes reivindicaciones se unen a integrinas celulares, apoyan la adhesión celular dependiente de integrina e indican que en proteínas con un inserto de dominio HSA, el dominio C-terminal similar al EGF puede beneficiarse funcionalmente de un dominio proteico fusionado C-terminal para apoyar la unión a integrina.

Cuando se utilizó en ensayos de eferocitosis, la proteína de fusión según las presentes reivindicaciones promovió la eferocitosis de micropartículas derivadas de plaquetas por células endoteliales de una manera dependiente de la concentración, por ejemplo, como se muestra en la Figura 12. La promoción de la captación fue dependiente de la concentración y también se observó en otros tipos de células endoteliales.

Las proteínas de fusión según las presentes reivindicaciones se probaron en el modelo de lesión renal aguda (LRA). Protegieron la función renal de forma dependiente de la dosis en este modelo de LRA (ver, por ejemplo, la Figura 15: FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His tag; SEQ ID NO: 44), FP330 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 42) o FP776 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 48). Se protege la función renal en un modelo de lesión renal aguda (LRA) inducida por isquemia-reperfusión, la Figura 17 muestra que una dosis única de la proteína de fusión terapéutica FP278 (EGF-HSA-C1-C2-His tag; SEQ ID NO: 44) protege a los órganos distantes de la respuesta de fase aguda provocada por la lesión renal aguda inducida por isquemia reperfusión, o la figura 18 muestra que el tratamiento con la proteína de fusión FP776 (EGF-HSA-C1-C2; SEQ ID NO: 48) dosificada profilácticamente -30 min antes de la inducción de la lesión renal aguda, o dosificada terapéuticamente +5 h después de la inducción de la lesión por isquemia reperfusión, protegió de la pérdida de acumulación del agente de contraste en el hígado de los ratones con lesión renal aguda.

En conjunto, estos datos demuestran que las proteínas de fusión según las reivindicaciones pendientes son funcionales y eficaces.

Por lo tanto, el pliego de reivindicaciones cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo, definidos en los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión

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

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

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

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/jms
P5743



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0002545

Recibo: 24-95199

Fecha: 27/11/2024

CASTELLANOS & CO

NI: 8.001.746.411

Consignación No: 1046550

Patente PCT

PROTEÍNAS DE FUSIÓN TERAPÉUTICAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,447,500	\$ 1,447,500
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 1,661,500