

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

P-2471



No. 10-023987- -00013-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDU:
DIVISION DE NUEVAS CRE:
E. S. D.

Fecha: 2013-04-18 15:12:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 6

Re: Expediente No. **10.023.987** ✓
Solicitud de patente a nombre de **ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de **ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.**, domiciliada en Kanagawa, Japón, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 438 notificado por fijación en lista el 22 de enero de 2013, me permito manifestar:

1. 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 con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 a 2 reivindicaciones y reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Excepciones a la patentabilidad

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con el cual considera subsanadas las objeciones presentadas por el examinador.

3. Claridad de la solicitud

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con el cual considera subsanadas las objeciones presentadas a la claridad de la solicitud.

Al respecto, el solicitante quisiera anotar que la reivindicación 1 hace referencia a un kit que comprende dos composiciones independientes, cada una con diferentes ingredientes activos y en contenedores separados. Por su parte, la reivindicación 3 hace referencia a una composición que comprende dos ingredientes. Si bien los componentes activos en la reivindicación 1 y e la reivindicación 3, nueva reivindicación 2, son iguales, la materia objeto de dichas reivindicaciones no es la misma por lo que no hay una falta de concisión como lo afirma el examinador.

Aún así, con el fin de mejorar la claridad de la reivindicación 1, se ha corregido

ligeramente el lenguaje para resaltar el hecho que el kit consiste de dos composiciones diferentes empacadas separadas una de la otra.

4. Falta de Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la presente solicitud, a la luz de lo divulgado por las anterioridades D1 y D2. El examinador argumenta que *“La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento del documento D1 consiste en que el documento D1 emplea un péptido con inductibilidad de células T citotóxicas, en el que uno, dos, o más aminoácidos están sustituidos o añadidos a la secuencia de aminoácidos, en el que el segundo aminoácido del extremo N terminal es fenilalanina, tirosina, metionina o triptófano, y el ácido C-terminalamino es fenilalanina, leucina, isoleucina, triptófano o metionina sin gemcitabina, sin hacer uso de la gemcitabina. Y la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento del documento D2 consiste en que este último analiza el efecto del bloqueo de los receptores VEGF-2 con o sin actividad de gemcitabina en el crecimiento tumoral y la metástasis en un modelo ortópico de cáncer de páncreas humano en ratones, mientras que la reivindicación 1 hace uso de péptidos”*.

Al respecto, el solicitante quisiera hacer los siguientes comentarios:

En primer lugar, el solicitante quisiera anotar que ninguna de las anterioridades citadas por el examinador enseña, sugiere u ofrece información que motive a un experto medio con habilidad en la materia a llevar a cabo la combinación reclamada en la presente solicitud. Las objeciones del examinador solo poseen sustento si se realiza un estudio retrospectivo de la presente invención.

En segundo lugar, el solicitante quisiera hacer énfasis en los argumentos presentados en respuesta a la oposición. Específicamente, el solicitante considera necesario aclararle al examinador que el anticuerpo anti-VEGF-R2 de D2 se une al VEGF-R2 (Receptor-2 del factor de crecimiento endotelial vascular) en la superficie de las células cancerosas, y bloquea la transducción de señales entre el VEGF-R2 y su VEGF ligando. Es necesario que el anticuerpo de D2 tenga una estructura que mantiene la actividad enlazante del antígeno para unirse al VEGF-R2. Para tal fin, el anticuerpo DC101 de D2 es administrado al ratón como una molécula de anticuerpo completa.

Si el DC101 fuera un anticuerpo IgG, sería una proteína enorme con estructura tetramérica. En contraste, el péptido de la reivindicación 1 se deriva del VEGF-R2 y consiste de secuencias cortas de aminoácidos de aproximadamente 10 residuos de aminoácidos, por lo tanto no se espera que tenga la misma actividad del anticuerpo de la anterioridad D2. A diferencia del anticuerpo de D2, el péptido derivado del VEGF-R2 definido en la reivindicación 1 no tiene la función de bloqueador del VEGF-R2 requerida en D2.

Específicamente, el péptido reclamado induce los CTLs (Linfocitos T citotóxicos) mediante un mecanismo intermediado por células que presentan el

antígeno. Los CTLs inducidos atacan las células de cáncer que presentan el mismo péptido por el mecanismo de presencia del antígeno; sin embargo, los CTLs reconocen solamente los péptidos presentes en las células cancerosas pero claramente no el receptor en la superficie de las células como lo haría un anticuerpo. Por lo tanto, el experto con habilidad ordinaria en la materia se daría cuenta que el péptido de la reivindicación 1 tiene características fácilmente diferenciables del anticuerpo de la anterioridad D2.

Por su parte, en D1 el péptido de SEQ ID NO: 34. El cual es equivalente a la SEQ ID NO: 10 reclamada, fue puesto en contacto con una cepa de células T; luego, los CTLs inducidos por el mismo péptido fueron puestos en contacto con las células T y se confirmó la actividad CTL como lo muestra el ejemplo 16. Más aún, el ejemplo 21 muestra que la actividad del CTL contra células de cáncer HCC inducida por la misma secuencia de péptidos es inhibida por un anticuerpo contra el antígeno HLA. Estos resultados experimentales muestran que los CTLs inducidos por el péptido definido en la reivindicación 1 reconocen el complejo del péptido y el antígeno HLA presente en las células, pero no actúan sobre la molécula VEGF-R2.

En contraste, el anticuerpo CD101 de D2 se une al VEGF-R2 en la superficie de las células cancerosas, mostrando un efecto terapéutico como se declara en la página 101, columna del lado derecho, líneas 15 – 18.

De lo anterior es evidente que, por un lado, para que el péptido de la presente solicitud logre efectos terapéuticos es necesario que active las células T mediante el mecanismo de células que presentan el antígeno. Por ejemplo, D1 confirmó que el clon CTL C29-169 tiene actividad citotóxica, y que el clon es inducido cultivando conjuntamente células T con células DC (células dendríticas que presentan el antígeno) puestas en contacto con el péptido. Es claro que aún cuando el péptido derivado de VEGF-R2 de la reivindicación 1 es administrado a un humano, es poco probable que induzca al anticuerpo. Por lo tanto, a diferencia del anticuerpo de D2, el péptido de la presente solicitud no funciona directamente con las células cancerosas.

De hecho, el anticuerpo de D2 reconoce y se enlaza con el dominio extracelular de VEGF-R2. De no ser así, el anticuerpo de D2 no puede demostrar actividad neutralizante contra el VEGF-R2. Mientras tanto, algunos péptidos de la presente invención son entregados del dominio intracelular del VEGF-R2. Como se describe en la tabla 1 del artículo de Roskoski adjunto, el segmento del otro lado de la membrana del VEGF-R2 corresponde a las posiciones 765-789 del VEGF-R2. Esto significa que el dominio intracelular existe en el lado del extremo C de la posición después de 765-789. En concordancia, los siguientes péptidos de la presente invención se derivan del dominio intracelular del VEGF-R2:

SEQ ID NO: 2 (VYSSEEAEL: comienza en la posición 1318)

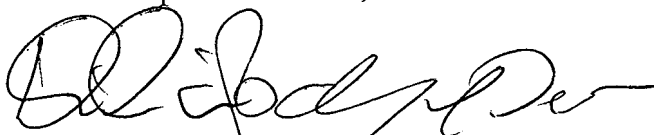
3

SEQ ID NO 5: (KWEFPRDRL: comienza en la posición 826)
SEQ ID NO: 6 (DFLTLEHLI: comienza en la posición 998)
SEQ ID NO: 10 (KLIEIGVQT: comienza en la posición 1328)
SEQU ID NO: 12 (IQSDVWSFGV: comienza en la posición 1084)

Como se afirma arriba, el péptido de la reivindicación 1 es una sustancia completamente diferente del anticuerpo de la anterioridad D2 tanto estructural como funcionalmente. En contraste con las afirmaciones del examinador, aún sabiendo de D2 que la combinación con gemcitabina mejora el efecto terapéutico del bloqueador de VEGF-R2, no existe ninguna motivación para combinar la gemcitabina con el péptido de la reivindicación 1. En concordancia, esto sobrepasa las expectativas del experto con habilidad en la materia ya que la funcionalidad de los péptidos reclamados es claramente diferente de los anticuerpos enseñados en D2, por lo que no existe ningún sustento técnico que soporte las afirmaciones del examinador.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de patentabilidad, claridad y nivel inventivo respecto a la formulación expuesta en el capítulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1- Un estuche que comprende dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) y (ii) como ingrediente activo, respectivamente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable:

(i) uno o más péptidos que se seleccionan a partir del grupo que consiste de:

(a) un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se selecciona a partir del grupo que consiste de RFVPDGNRI (SEQ ID NO: 1), VYSSEEAEL (SEQ ID NO: 2), GYRIYDVVL (SEQ ID NO: 3), SYMISYAGM (SEQ ID NO: 4), KWEFPRDRL (SEQ ID NO: 5) y DFLTLEHLI (SEQ ID NO: 6),

(b) el péptido de (a), en el cual se han sustituido, suprimido o agregado 1 o 2 aminoácidos, y en el cual dicho péptido tiene capacidad de inducción de células T citotóxicas;

(c) el péptido de (b), en el cual el segundo aminoácido desde el extremo N-terminal es fenilalanina, tirosina, metionina o triptófano;

(d) el péptido de (b) o (c), en el cual el aminoácido C-terminal es fenilalanina, leucina, isoleucina, triptófano o metionina;

(e) un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se selecciona a partir del grupo que consiste de AMFFWLLLV (SEQ ID NO: 7), VIAMFFWLL (SEQ ID NO: 8), AVIAMFFWL (SEQ ID NO: 9), KLIEIGVQT (SEQ ID NO: 10), YMISYAGMV (SEQ ID NO: 11), IQSDVWSFGV (SEQ ID NO: 12) y VLAMFFWLL (SEQ ID NO: 13);

(f) el péptido de (e), en el cual se han sustituido, suprimido o agregado 1 o 2 aminoácidos, y en el cual dicho péptido tiene capacidad de inducción de células T citotóxicas;

(g) el péptido de (f), en el cual el segundo aminoácido desde el extremo N-terminal es leucina o metionina; y

(h) el péptido de (f) o (g), en el cual el aminoácido C-terminal es valina o leucina.

(ii) uno o más agentes quimioterapéuticos que se seleccionan a partir del grupo que consiste de gemcitabina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un profármaco de la misma.

2- Un agente que comprende (i) en combinación con (ii):

(i) uno o más péptidos que se seleccionan a partir del grupo que consiste de:

(a) un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se selecciona a partir del grupo que consiste de RFVPDGNRI (SEQ ID NO: 1), VYSSEEAEL (SEQ ID NO: 2), GYRIYDVVL (SEQ ID NO: 3), SYMISYAGM (SEQ ID NO: 4), KWEFPRDRL (SEQ ID NO: 5) y DFLTLEHLI (SEQ ID NO: 6),

(b) el péptido de (a), en el cual se han sustituido, suprimido o agregado 1 o 2 aminoácidos, y en el cual dicho péptido tiene capacidad de

inducción de células T citotóxicas;

(c) el péptido de (b), en el cual el segundo aminoácido desde el extremo N-terminal es fenilalanina, tirosina, metionina o triptófano;

(d) el péptido de (b) o (c), en el cual el aminoácido C-terminal es fenilalanina, leucina, isoleucina, triptófano o metionina;

(e) un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se selecciona a partir del grupo que consiste de AMFFWLLLV (SEQ ID NO: 7), VIAMFFWLL (SEQ ID NO: 8), AVIAMFFWL (SEQ ID NO: 9), KLIEIGVQT (SEQ ID NO: 10), YMISYAGMV (SEQ ID NO: 11), IQSDVWSFGV (SEQ ID NO: 12) y VLAMFFWLL (SEQ ID NO: 13);

(f) el péptido de (e), en el cual se han sustituido, suprimido o agregado 1 o 2 aminoácidos, y en el cual dicho péptido tiene capacidad de inducción de células T citotóxicas;

(g) el péptido de (f), en el cual el segundo aminoácido desde el extremo N-terminal es leucina o metionina; y

(h) el péptido de (f) o (g), en el cual el aminoácido C-terminal es valina o leucina.

(ii) uno o más agentes quimioterapéuticos que se seleccionan a partir del grupo que consiste de gemcitabina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un profármaco de la misma.