

Clarke,

CO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-101077- -00003-0000

Fecha: 2013-10-15 14:37:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

P-3720

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. **13.101.077**

Solicitud de patente a nombre de **OncoTherapy Science, Inc.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 16 de agosto de 2013 de la Sociedad **OncoTherapy Science, Inc.** domiciliada en **Kanagawa, Japón**, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **10026** notificado por fijación en lista el 11 de Junio de 2013, relacionado con concepto técnico de fondo, 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 nuevo pliego reivindicatorio en donde se ha modificado la reivindicación 1 y se han eliminado las reivindicaciones 2 a 21 y por lo tanto consta ahora de 1 reivindicación, en un esfuerzo por acelerar el trámite.

Adicionalmente, se adjuntan las nuevas páginas 67 y 68 de la descripción donde se completa la tabla No. 2 en aras de incluir los valores de calificación de afinidad de unión que inadvertidamente habían sido omitidos en la traducción. Esta modificación no implica ampliación alguna de la materia inicialmente presentada. Se adjunta copia de la página 31 del texto original (WO2009/025116) donde aparecen los valores ahora incluidos en la tabla 1.

Repaso de la invención

En cuanto a estas modificaciones, atentamente nos permitimos manifestar 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. No se presenta tasa adicional por reivindicaciones dado que el capítulo reivindicatorio tiene tan solo 1 cláusula que en

P-3720

1/12

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

esencia corresponden a la misma materia divulgada en el juego de reivindicaciones originalmente presentado.

2. No es una invención y excepciones a la patentabilidad

Con el objeto de atender a la objeción hecha por su Despacho a las reivindicaciones 1 a 3, y 9 a 14 por cuanto su Despacho no considera que el objeto de esta una invención porque hace referencia a material biológico existente en la naturaleza o aquel que puede ser aislado.

Además las reivindicaciones 15 a 19 se consideran métodos terapéuticos.

De acuerdo con lo anterior, presento un nuevo capítulo de reivindicaciones en donde se ha modificado la reivindicación 1 para que diga un “péptido sintetizado” y las otras reivindicaciones han sido eliminadas.

El péptido definido en la reivindicación 1 modificada es distinto estructuralmente de la proteína CDH3 nativa. Entonces la nueva reivindicación 1 no habla de material biológico existente en la naturaleza ni de aquel que pueda ser aislado, sino que se trata de un péptido de fabricación humana y por lo tanto puede considerarse como una invención, por lo tanto la nueva reivindicación supera la objeción planteada por su Despacho. De hecho, los péptidos sintetizados definidos en la nueva reivindicación 1 tienen grupo amino (-NH₂) en el terminal N y grupo carboxilo (-COOH) en el terminal C del péptido de las SEQ ID NO: 1 y 2. Por otro lado, en la proteína nativa CDH3, el grupo amino (-NH₂) y el grupo carboxilo (-COOH) de la secuencia del aminoácido SEQ ID NO: 1 y 2 están deshidratados como -NH y -CO, respectivamente, debido a los enlaces peptídicos formados con los aminoácidos vecinos. Por lo tanto, el péptido definido en la reivindicación 1 es estructuralmente distinto de la forma nativa de la proteína CDH3, aunque la proteína nativa CDH3 comprenda la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 y 2.

3. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

Las reivindicaciones 20 y 21 objetadas han sido eliminadas del nuevo capítulo de reivindicaciones que presento con este escrito.

4. Claridad de las reivindicaciones

Las reivindicaciones 4 a 8 objetadas por su despacho por carecer de claridad y concisión han sido eliminadas del capítulo de reivindicaciones al igual la parte (B) de la reivindicación 1. Por lo tanto el asunto de claridad y concisión queda superado totalmente con el nuevo capítulo de reivindicaciones.

5. Nivel inventivo

Su despacho rechaza la composición de la reivindicación 4 por falta de nivel inventivo en vista de D1 (WO 2004/031412) y D2 (Biodrug Vol. 21, páginas 145.156). Su Despacho afirma lo siguiente:

- D1 divulga una composición que comprende el polipéptido PNC32 el cual corresponde al CDH3 del fragmento del mismo (página 6, líneas 7-15 y página 50, péptido 32).
- La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y la composición en D1 es que la composición reivindicada comprende péptidos de 9 aminoácidos definidos en las SEQ ID NO 1 o 2 o en donde uno, dos o varios aminoácidos son sustituidos, eliminados, insertados y/o agregados. Sin embargo, dichas diferencias no suministran un efecto técnico inesperado a la composición reivindicada.
- Su Despacho es de la opinión que el problema técnico a ser resuelto es la provisión de una composición que comprende un fragmento de la proteína CDH3.
- Sin embargo, D1 ya enseñaba una composición que comprende el polipéptido PNC 32 o un fragmento del mismo en forma de vacuna (Página 6, líneas 7-17 y página 30, línea 31). D2 informa unas técnicas de rutina para desarrollar vacunas.
- Así, su Despacho concluye que una persona versada en la materia podría inferir la composición reivindicada.

La solicitante, de manera respetuosa manifiesta su desacuerdo de estas afirmaciones hechas por su despacho, como sigue:

Las ventajas de los péptido de SEQ ID NO 1 y 2 sobre la PNC32 de D1 (CDH#)

La PCN32 de D1 (proteína CDH3) es la proteína de longitud completa que tiene una longitud de 829 aminoácidos. Por otro lado, los péptidos de SEQ ID NO 1 y 2 de la presente solicitud consisten de 9 aminoácidos, y tienen la actividad de inducir células T citotóxicas.

La PNC 32 de D1 también se piensa que tiene actividad para inducir células T citotóxicas, ya que PNC32 comprende los 9 aminoácidos de los péptidos de las SEQ ID NO 1 y 2 de la presente solicitud. Sin embargo, los nonapéptidos de las SEQ ID NO 1 y 2 de la presente solicitud son ventajosos sobre PNC32 de D1, como se discute en más detalle enseguida.

La PCN32 de D1 es la proteína CDH3 que tiene una longitud de 829

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

aminoácidos. Por lo tanto, es muy costoso sintetizarla químicamente. Aún cuando es sintetizada usando E. coli o levadura mediante técnicas de ingeniería genética, requeriría un gran esfuerzo y costo el poder purificarla lo suficiente para lograr un nivel farmacéuticamente aceptable.

Por otro lado, los péptidos de la SEQ ID NO 1 y 2 de la presente solicitud consisten de 9 aminoácidos, y por lo tanto, pueden ser fácilmente sintetizados por síntesis química (ver página 11, líneas 20-24 de la especificación en inglés).

En contraste, PNC32 de D1 es un polipéptido muy largo que tiene 829 aminoácidos, como se describió anteriormente. En consecuencia, si puede inducir respuestas inmune en humanos, la administración de tal péptido es más probable que cause respuestas inmune inesperadas, tales como las respuestas inmune, comparadas con los péptidos reivindicados de la presente solicitud (Ver página 10, líneas 10-19 de la especificación en inglés).

Por otro lado, el péptido definido en la reivindicación 1 probablemente no cause respuestas inmunes, ya que es el péptido corto que consiste de 9 aminoácidos. El péptido definido en la reivindicación 1 comprende la secuencia mínima para inducir una respuesta CTL, y por lo tanto, puede efectivamente inducir respuestas inmunológicas. Además, el péptido definido en la reivindicación 1 tiene ventajas como mayor facilidad para controlar la respuesta inmunológica en comparación con el péptido de longitud completa del PNC 32 porque el péptido definido en la reivindicación 1 tiene menor probabilidad de causar respuestas inmunológicas inesperadas en caso de usarse como producto farmacéutico.

D1 se refiere al fragmento de PNC 32 (proteína CDH3). Sin embargo, D1 no muestra péptidos cortos concretos usados para el tratamiento y/o prevención de cáncer pancreático. Los numerosos fragmentos potenciales pueden ser producidos de la PNC 32 (proteína CDH3). Sin embargo, las funciones de cada fragmento dependen de su longitud y de la secuencia de aminoácidos de cada una. El péptido definido en la reivindicación 1, el cual es seleccionado de entre muchos fragmentos candidatos del PNC 32 (proteína DCH3) y tiene la secuencia de aminoácidos que tiene la propiedad de inducir células T citotóxicas, matar las células de tumor expresando el CDH3 de una manera efectiva. D1 no muestra ningún péptido corto en concreto usado para el tratamiento y/o prevención del cáncer pancreático, como se describió antes. Por lo tanto, nadie podría reconocer que el péptido definido en la reivindicación 1 tuviera tal efecto útil.

Técnica de desarrollo de vacunas divulgada en D1

En su Oficio, su Despacho indica que D2 informa la técnica de rutina para desarrollar vacunas.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Sin embargo, D2 es un documento que trata sobre el mapeado de epítopes para anticuerpos (Ver resumen), y no dice nada acerca de epítopes de células T citotóxicas. Por otro lado, el péptido de la presente invención es inyectado para poder inducir células T citotóxicas (inmunidad celular dependiente de células T). El sistema de inmunidad humoral dependiente de las células B, a las cuales se refiere en D2, es completamente diferente del sistema de inmunidad celular requerido para la respuesta de células T, por ejemplo, en términos de caminos inmunológicos y mecanismos de reconocimiento de antígenos. El sistema de inmunidad humoral y el sistema de inmunidad celular son independientes uno del otro. Así, los péptidos que tienen actividad para inducir células T citotóxicas tal como los péptidos de las SEQ ID NO: 1 y 2 no pueden ser identificados aún si la tecnología descrita en D2 es aplicada.

La dificultad para identificar los péptidos de las SEQ ID NO: 1 y 2 de la presente solicitud

Además, aún en vista del conocimiento general en la técnica desde la presentación de la presente solicitud, la identificación de péptidos que tienen actividad para inducir células T citotóxicas de SEQ ID NO: 1 y 2 no es una práctica de rutina.

Por ejemplo, al tratar de identificar un péptido que tenga actividad para inducir células T citotóxicas, la afinidad de ligado hacia moléculas HLA-A son predichas usando un programa de predicción como el descrito en el "ejemplo 2" de la presente solicitud. Sin embargo, la afinidad de ligado predicha usando el programa de predicción es tan solo una predicción, de modo que la afinidad de ligado real del péptido a la molécula HLA-A es diferente. Más aún, para que los péptidos tengan actividad para inducir células T citotóxicas, las células T que pueden reconocer al complejo de molécula HLA-A y péptido tiene que existir; sin embargo, es imposible predecir si tales células T citotóxicas existen o no.

De acuerdo a lo anterior, aquellos versados en la materia no podrían identificar fácilmente los péptidos que tienen actividad para inducir células T citotóxicas entre los numerosos péptidos que pueden ser producidos a partir de la proteína CDH3 de D1.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares” y “(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”, respectivamente (El subrayado es nuestro).*

En consecuencia, solicitamos 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

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22468787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

ANEXO 1

Nuevo capítulo de reivindicaciones

P-3720
Rvs modificadas
Octubre 11, 2013

6

REIVINDICACION

1.- Un péptido sintetizado que consiste de un
aminoácido de SEQ ID NO: 1 ó 2;

8

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

ANEXO 2

Nuevas páginas 67 y 68 de la memoria descriptiva

EJEMPLO 2

Selección de un repertorio de péptidos de CDH3 con afinidad de unión para HLA-A2

5 Se investiga la secuencia de aminoácido de CDH3 humano usando el sistema BIMAS, y se seleccionan 18 péptidos en orden descendiente de afinidad de unión para HLA-A2 esperada (Tabla 2).

10

TABLA 2

Posiciones de los Péptidos	Secuencias de aminoácidos de los péptidos	Calificaciones de afinidad de unión
659-667 de CDH3-1	VLGAVLALL	(SEQ ID NO: 3) 84
629-637 de CDH3-2	QLTVIRATV	(SEQ ID NO: 4) 70
602-610 de CDH3-3	VVLSLKKFL	(SEQ ID NO: 5) 65
<u>655-663de CDH3-4</u>	<u>FILPVLGAV</u>	(SEQ ID NO: 1) <u>49</u>
419-427 de CDH3-5	KLPTSTATI	(SEQ ID NO: 6) 37
564-572 de CDH3-6	VLNITDKDL	(SEQ ID NO: 7) 36
<u>757-765 de CDH3-7</u>	<u>FIIENLKAA</u>	(SEQ ID NO: 2) <u>30</u>
187-195 de CDH3-8	AVSENGASV	(SEQ ID NO: 8) 25
152-160 de CDH3-9	SPPEGVFAV	(SEQ ID NO: 9) 25
228-237 de CDH3-10	VLPGTSVMQV	(SEQ ID NO: 10) 272
500-509 de CDH3-11	TLDREDEQFV	(SEQ ID NO: 11) 153
419-428 de CDH3-12	KLPTSTATIV	(SEQ ID NO: 12) 100
440-449 deCDH3-13	FVPPSKVVEV	(SEQ ID NO: 13) 64
66-75 de CDH3-14	FSTDNDDFTV	(SEQ ID NO: 14) 50
2-11 de CDH3-15	GLPRGPLASL	(SEQ ID NO: 15) 49

Tabla 2 (cont.)

Posiciones de los Péptidos	Secuencias de aminoácidos de los péptidos		Calificaciones de afinidad de unión
101-110 de CDH3-1	ILRRHKRDWV	(SEQ ID NO: 16)	24
223-232 de CDH3-17	SVLEGVLPGT	(SEQ ID NO: 17)	23
655-664 de CDH3-18	FILPVLGAVL	(SEQ ID NO: 18)	20

Los epítopes de las células T asesinas restringidos por HLA-A2 identificados en la presente invención se muestran subrayados.

EJEMPLO 3

Primero, se inducen células dendríticas (DC) provenientes de células de médula ósea de ratones transgénicos HLA-A2 usando el método descrito con anterioridad (Komori H et al. Clinical Cancer Research 12: 2689-2697, 2006). Posteriormente, las BM-DC obtenidas de esta manera se pulsan con péptidos de CDH3 (10 µM), y después se administran por vía intraperitoneal a ratones transgénicos HLA-A2 a 5 x 10⁵ células/ratón. Después de la inmunización, que se efectuó con dos administraciones a intervalos semanales, se recolectan las células de bazo de ratón y se utilizan para detección de células T asesinas. Con el fin de detectar exactamente la inducción de células T asesinas

ペプチドのポジション		ペプチドのアミノ酸配列	結合親和性スコア
CDH3-1	659-677	VLGAVLALL (配列番号: 3)	84
CDH3-2	629-637	QLTVIRATV (配列番号: 4)	70
CDH3-3	602-610	VVLSLKKFL (配列番号: 5)	65
CDH3-4	655-663	FILPVLGAV (配列番号: 1)	49
CDH3-5	419-428	KLPTSTATI (配列番号: 6)	37
CDH3-6	564-572	VLNITDKDL (配列番号: 7)	36
CDH3-7	757-765	FIIENLKAA (配列番号: 2)	30
CDH3-8	187-195	AVSENGASV (配列番号: 8)	25
CDH3-9	152-160	SPPEGVFAV (配列番号: 9)	25
CDH3-10	228-237	VLPGTSVMQV (配列番号: 10)	272
CDH3-11	500-509	TLDREDEQFV (配列番号: 11)	153
CDH3-12	419-428	KLPTSTATIV (配列番号: 12)	100
CDH3-13	440-449	FVPPSKVVEV (配列番号: 13)	64
CDH3-14	66-75	FSTDNDDFTV (配列番号: 14)	50
CDH3-15	2-11	GLPRGPLASL (配列番号: 15)	49
CDH3-16	101-110	ILRRHKRDWV (配列番号: 16)	24
CDH3-17	223-232	SVLEGVLPQT (配列番号: 17)	23
CDH3-18	655-664	FILPVLGAVL (配列番号: 18)	20

本発明で同定されたHLA-A2拘束性キラーT細胞エピトープを下線で示す。

[0101] [実施例3]

先に報告した方法を用いて (Komori Hら、Clinical Cancer Research 12: 2689-2697, 2006)、まずHLA-A2トランスジェニックマウスの骨髄細胞から樹状細胞 (DC) を誘導した。このようにして得られたBM-DCに、CDH3ペプチドを添加 ($10 \mu\text{M}$) し、HLA-A2トランスジェニックマウスの一匹あたり 5×10^5 の個数を腹腔内に投与した。1週間の間隔をおいて2回同様に投与しマウスを免疫した後、マウスの脾細胞を回収してキラーT細胞の検出に用いた。CD8⁺T細胞由来のキラーT細胞の誘導を厳密に検討するために、脾臓の採取後に脾細胞からMACS ビーズを用いてCD4⁺T細胞を取り除いたものを用いた。

[0102] 図1は、HLA-A2トランスジェニックマウスにおいて、HLA-A2拘束性キラーT細胞が認識するCDH3ペプチドの決定までのプロトコルを示す。(免疫されたマウスからの脾細胞回収日をDay0とする)

Day-21 (1)HLA-A2トランスジェニックマウスの骨髄細胞にGM-CSFを加え、骨髄