



Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Mantza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Enka Jhinet Suárez
Juliana Galindo
Wilson J. Espíndola
Juan Carlos Suárez
José Alejandro Vela
John F. Ramírez
Salvatore Marcenaro
Elsa B. González
Francisco J. Tenjo
Jorge A. Calderón

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera
Juliana A. Campuzano
Viviana A. Salamanca
Daniel R. Durango
Andrés Felipe López

Barranquilla
Gina De Echeona
José J. Dangond

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 14-048.381

Solicitud de patente de invención titulada: "UN CITOMEGALOVIRUS
DE REPLICACIÓN CONDICIONADA COMO VACUNA CONTRA
EL CMV"

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2014/000034

RESPUESTA AL OFICIO No. 13107, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

No. 045 DE FECHA 10 DE NOVIEMBRE DE 2015

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 26 de junio de 2014. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 7 y 11 a 16;
- se limita el alcance de la Reivindicación 1 según las antiguas Reivindicaciones 3 y 6;
- se elimina el lenguaje de homología de la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 8);
- se adiciona la nueva Reivindicación 3, que encuentra soporte en la página 13, líneas 25-27 y el Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo;

- se especifica el número de depósito de las células ARPE-19 en la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 19);
- las nuevas Reivindicaciones 4 a 7 y 9 a 12 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 9, 10, 17, 18 y 20 a 23, respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador considera que la materia reclamada no es clara ni concisa por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 11 a 16 no son materia patentable dado que se refieren a métodos de inducción de respuesta inmune en contra de CMV en un paciente y usos de los mismos;
- las Reivindicaciones 1, 5 y 6 no definen al CMV de replicación defectuosa condicionada en términos de sus características técnicas esenciales (secuencias específicas de las proteínas o ácidos nucleicos que lo conforman);
- las Reivindicaciones 2 y 3 no especifican las sustituciones realizadas a FKBP adjuntando sus SEQ ID NOs respectivos;
- las variantes estructurales de las Reivindicaciones 7 y 8 deben ser especificadas a través de sus SEQ ID NOs. Adicionalmente, estas reivindicaciones carecen de soporte toda vez que la Descripción no divulga que cualquier modificación en cualquier posición resulte en la actividad deseada;
- las composiciones descritas en las Reivindicaciones 9 y 10 deben especificarse en términos de sus ingredientes y excipientes junto con sus cantidades o proporciones;
- las Reivindicaciones 17 a 20 no definen el método en términos de sus características técnicas esenciales especificando las etapas y condiciones bajo las que debe realizarse.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el que, tal y como lo mencioné en el punto 1 del presente memorial, se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 7 y 11 a 16, por lo que considero superada cualquier objeción referente a éstas.

ii) Ahora bien, en relación con la falta de claridad de la Reivindicación 1, me permito señalar que ésta se ha modificado de manera que ahora incluye los números de acceso de GenBank de los componentes del complejo pentamérico y especifica que las proteínas esenciales silvestres ya no están presentes. Asimismo, en lo que respecta a las proteínas de fusión, se especifica los SEQ ID NOs de las fusiones entre FKBP (con las sustituciones específicas F36V y L106P) y cada proteína esencial.

iii) Respecto al lenguaje de homología de la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 8), me permito indicar que tal reivindicación ha sido modificada de manera que ya no comprende dicho lenguaje de homología sino solo los SEQ ID NOs de las proteínas de fusión reclamadas.

iv) Respecto a las composiciones de las nuevas Reivindicaciones 4 y 5 (antiguas Reivindicaciones 9 y 10), me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre el hecho que la patentabilidad de dichas composiciones recae precisamente en la novedad y nivel inventivo del compuesto de la Reivindicación 1, más no en la formulación como tal y los ingredientes específicos que puedan contener, tal y como lo indica la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC)¹. Es decir, en tanto que los compuestos de la presente invención sean novedosos e inventivos, es derecho del solicitante reclamar protección en las reivindicaciones sobre cualquier composición que los contenga, sin limitación alguna a excipientes, porcentajes o condiciones.

Adicionalmente, el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado.

¹Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad 2014, Sección 2.7.3

De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades (variadas composiciones), es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como la Examinadora debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Así las cosas, insisto respetuosamente en que el alcance de las composiciones farmacéuticas reclamadas son perfectamente entendibles por cualquier persona medianamente versada en la materia, ya que su única característica esencial es contener el polipéptido de la presente invención.

v) Respecto a las nuevas Reivindicaciones 6 a 9 (antiguas Reivindicaciones 17 a 20) relacionadas con el método para producir el CMV de replicación defectuosa condicionada, respetuosamente difiero de las observaciones elevadas por el Examinador, pues considero que no es necesario detallar los pasos de este proceso dado que cualquier persona medianamente versada conoce cómo reproducir el CMV recombinante en células epiteliales en la presencia de Shield-1. Adicionalmente, en las líneas 7 a 11 de la página 4 del Capítulo Descriptivo se menciona que el CMV puede reproducirse en células epiteliales en microportadores u otros sistemas de cultivo celular de alta densidad tales como células ARPE-19 (ATCC Número de acceso CRL-2302).

vi) Teniendo en cuenta lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos por la Decisión 486 de la Comunidad Andina, el Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Examinador considera que la presente solicitud no posee unidad de invención dado que hay dos grupos inventivos de acuerdo con la proteína fusión comprendida en el CMV de replicación defectuosa condicionada:

- Grupo Inventivo I: CMV de replicación defectuosa condicionada que comprende la proteína de fusión según la secuencia SEQ ID NO: 1.
- Grupo Inventivo II: CMV de replicación defectuosa condicionada que comprende la proteína de fusión según la secuencia SEQ ID NO: 3.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

b- En respuesta a esta objeción, y en vista de las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio, tal como lo mencioné en el punto 1 del presente memorial, me permito resaltar que la materia reclamada se encuentra dirigida a un CMV de replicación defectuosa condicionada que comprende tanto la proteína de fusión definida por SEQ ID NO: 1 como la proteína de fusión definida por SEQ ID NO: 3, de acuerdo con la nueva Reivindicación 1. Dado que todas las demás reivindicaciones comprenden también ambas proteínas de fusión, considero que la objeción de falta de unidad de invención ha sido superada.

4. a- El Examinador afirma que la presente invención no posee nivel inventivo de acuerdo con US2011/0200633 (D1), "*The human Cytomegalovirus gene UL79 is required for the accumulation of late viral transcripts*"² (D2) y US7410795 (D3).

i) Específicamente, el Examinador señala que D1 es el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, en donde se muestra un CMV que comprende un complejo de proteínas constituido por pUL128 o pUL130 y opcionalmente al menos otro virus o componente celular un complejo vírico de CMV que pueden ser seleccionados de pUL131, gH o gI y estar unidos a una cadena polipeptídica. Adicionalmente, D1 muestra composiciones inmunogénicas.

El Examinador indica que la diferencia entre D1 y la presente invención es que el CMV de esta última tiene una replicación defectuosa condicionada que le proporciona inmogenecidad y tropismo celular mejorados gracias a la reparación del complejo gH. Sin embargo, dichas características son sugeridas en D2, en donde la proteína UL79 está fusionada con un derivado desestabilizante de FKBP para producir un CMV de replicación defectuosa condicionada en presencia de Shield-1 (HCMV).

ii) Adicionalmente, el Examinador argumenta que la Reivindicación 7 tampoco posee nivel inventivo de acuerdo con D1 y D3. La diferencia entre D1 y la Reivindicación 7 es la estructura de las proteínas de fusión. No obstante, D3 sugiere el desarrollo de polipéptidos de fusión que mantengan las regiones inmunogénicas o antigénicas del polipéptido nativo de HCMV que corresponde con SEQ ID NO: 20. Dicha secuencia tiene una identidad del 100% y una cobertura del 81% al compararla con SEQ ID NO: 1. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia incluiría los polipéptidos mencionados en D3 en el CMV divulgado en D1 para llegar al objeto de la Reivindicación 7.

² Yi-Chieh P. *et al.* 2011. *Journal of Virology*, 85(10): 4841-4852.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención ahora reclama un CMV de replicación defectuosa condicionada que tiene, entre otras, tres características esenciales:

- ácidos nucleicos que codifican de manera separada dos proteínas de fusión que comprenden las proteínas esenciales de CMV IE1/2 y UL51, cada una independientemente fusionada a un derivado de FKBP;
- un derivado de FKBP que comprende la proteína FKBP que tiene una doble mutación con sustituciones de aminoácidos F36V y L106P;
- el CMV es un derivado de una cepa atenuada que tiene una o más mutaciones en UL131 tal que la proteína no se expresa, pero en la que la mutación o las mutaciones han sido reparadas.

Es esta combinación de características la que hace que las composiciones de la invención sean la base para vacunas candidatas prometedoras. Primero, se cree que las composiciones de la invención son las primeras vacunas candidatas basadas en cepas de CMV atenuadas con el propósito de generar anticuerpos neutralizantes mientras mantienen la habilidad de inducir respuestas inmunes de las células-T. En el desarrollo de vacunas, los microorganismos atenuados son un medio de lograr la respuesta inmune deseada sin desarrollar los síntomas típicos asociados con la infección por el microorganismo tipo silvestre. Sin embargo, hasta la fecha, no se han desarrollado vacunas de CMV exitosas basadas en cepas atenuadas (la cepa Towne por ejemplo) en parte debido a la pérdida de la habilidad para inducir anticuerpos que prevengan la infección del virus a células endoteliales³. Es el descubrimiento del Solicitante que las cepas de CMV atenuadas podrían tener la habilidad restaurada de infectar células endoteliales (a través de la restauración de la función del gen UL131A) sin restaurar la patogenicidad del CMV. De otra parte, la combinación única de proteínas de fusión que comprende las proteínas esenciales IE1/2 y UL51 provee un CMV de replicación defectuosa condicionada viable que requiere una cantidad sorprendentemente alta de Shield-1 para la replicación condicional (Figura 3 de la Descripción). Esta propiedad inesperada provee un control extremadamente preciso de la replicación. La vacuna candidata, con un complejo pentamérico de gH restaurado bajo un control de replicación condicional, puede producir anticuerpos neutralizantes durables así como células-T CD4 y CD8 en monos Rhesus. Las composiciones reclamadas son útiles en vacunas para, entre otras cosas, el tratamiento o profilaxis de la infección por CMV, o el tratamiento, profilaxis o retardo en el inicio o progreso de la enfermedad relacionada con CMV (Descripción, página 9, líneas 15 a 21)

³Cui *et al.* 2008. *Vaccine*: 26, 5760-5766

7

ii) Ahora bien, respetuosamente considero que los documentos citados por el Examinador no motivan o sugieren de ninguna manera la presente invención. Particularmente, D1 no motiva o sugiere la obtención de un complejo pentamérico mediante la reparación de la mutación de UL131 en una cepa atenuada de CMV con una o más mutaciones en UL131. De acuerdo con el arte previo, se creía que una cepa atenuada con reparaciones en el complejo pentamérico no sería ideal para el diseño de una vacuna dado que reintroducir el complejo pentamérico de gH podría potencialmente aumentar la patogenicidad del virus. Adicionalmente, D1 no enseña o sugiere un CMV que comprenda a una primera proteína de fusión de IE1/IE2 ni una segunda proteína de fusión de UL51.

De otra parte, D2 toma un acercamiento genético en el que un marco abierto de lectura anotado de UL79 se marcó con el dominio de desestabilización ddFKBP para caracterizar la función de UL79. D2 tampoco enseña o sugiere un CMV que comprenda a una primera proteína de fusión de IE1/IE2 ni una segunda proteína de fusión de UL51. De acuerdo con lo anterior, no hay sugerencia o motivación en el arte previo para crear proteínas modificadas a partir de las proteínas esenciales IE1/2 y UL51 de CMV, cada una independientemente fusionada a un derivado de FKBP. Por lo tanto, tampoco hay sugerencia o motivación en las referencias citadas para crear un doble mutante usando esta combinación particular de las proteínas esenciales IE1/2 y UL51. Solamente gracias a la contribución inventiva de la materia reclamada se revelan las ventajas de regular de manera precisa la replicación del virus.

A su vez, los resultados de la invención reclamada no eran predecibles dado que no se puede conocer *a priori* cuál será el efecto de un doble mutante en dos genes esenciales sobre la viabilidad del virus. Muchas mutaciones en un solo gen esencial en HCMV como IE2 resultan en el debilitamiento o falta de viabilidad del virus⁴. Un doble mutante de dos genes esenciales diferentes incrementaría de manera exponencial la probabilidad de un virus no viable. De hecho, en el curso de la investigación, el Solicitante encontró que muchos otros mutantes dobles no poseían una reproducción apropiada o un control preciso de la replicación como se demuestra en la combinación particular de los genes esenciales IE1/2 y UL51.

Incluso, asumiendo que la invención fuera obvia, los resultados son inesperados. Específicamente, la cantidad de Shield-1 requerida para que el doble mutante logre reproducirse en cultivo es mucho más alta de lo que podría esperarse. Como se muestra en la figura 3 de la descripción, un virus mutante ddIE1/2 logró reproducirse en ausencia de Shield-1, un virus

⁴Sanders *et al.*, 2008, Journal of Virology, 82:7059-7077.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

mutante ddUL51 requirió un cantidad mínima de 0.5 μ M de Shield-1 para reproducirse. En consecuencia, los resultados del doble mutante son un orden de magnitud más altos de lo esperado suponiendo que el efecto de los mutantes individuales fuera aditivo.

Adicionalmente, el Solicitante demuestra que la composición inmunogénica que comprende la IE1/2 y UL51 individualmente fusionadas a un derivado de FKBP es capaz de inducir inmunidad humoral de largo plazo en monos Rhesus. Más aún, el Solicitante demuestra que la composición inmunogénica de CMV que comprende IE1/2 y UL51 individualmente fusionadas a un derivado de FKBP es capaz de inducir linfocitos T CD4 y CD8 de monos a antígenos virales estructurales (gB y pp65) así como no estructurales (IE1 e IE2). Lo anterior se ilustra en el ejemplo 4 de la descripción. En el arte previo, no hay información que sugiera que este acercamiento pudiera proveer inmunidad a largo plazo ni que indujera una respuesta celular inmune tanto del fenotipo de CD4 como de CD8 a antígenos virales en composición de vacuna o en síntesis *de novo* usando inmunización.

Ahora bien, D3 muestra vacunas basadas en polinucleótidos. Este documento se encuentra particularmente dirigido a antígenos de HCMV, pp65, gB, IE1 y fragmentos de los mismos. Adicionalmente menciona que algunas modificaciones estructurales pueden realizarse sobre las proteínas como pp65 (Arg435-Lys438). También muestra los plásmidos V6365 y V6368. D3 no está de ninguna manera dirigido al diseño de un CMV como se reclama en la presente invención sino a ácidos nucleicos que codifican para un CMV cuando se expresan en células. A pesar de que el campo técnico de D3 sea el mismo de la presente invención, este tiene un acercamiento completamente diferente al problema. Por lo demás, el CMV codificado por los constructos de D3 es estructuralmente diferente del CMV reclamado. D3 solamente menciona que la proteína IE1 se encuentra codificada (ejemplo 3) pero no revela el complejo pentmérico de gH u otras proteínas esenciales y desestabilizadoras.

Teniendo en cuenta lo anterior, el MAP establece que las invenciones en el campo de la química [biotecnología] tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con los efectos sorprendentes e inesperados aquí evidenciados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

arte previo citado. De acuerdo con los anteriores argumentos, considero que la objeción respecto al nivel inventivo ha sido superada.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un citomegalovirus (CMV) de replicación defectuosa condicionada que comprende:
 - (a) un complejo pentamérico de gH que comprende UL128, UL130, UL131, gH y gL en donde UL128, UL130, UL131, gH y gL se definen como los números de acceso de GenBank NP_783797.1, NP_040067, CAA35294, NP_040009, y NP_783793, respectivamente; y
 - (b) un ácido nucleico que codifica para una primera proteína de fusión entre IE1/2 y un derivado de la proteína de unión a FK206 (FKBP) que comprende las sustituciones de aminoácidos F36V y L106P, en donde dicha primera proteína de fusión está definida por SEQ ID NO: 1, y una segunda proteína de fusión entre una UL51 y un derivado de FKBP que comprende las sustituciones de aminoácidos F36V y L106P, en donde dicha segunda proteína de fusión está definida por SEQ ID NO: 3, en donde IE1/2 y UL51 tipo silvestre no están presentes y en donde el CMV es una cepa atenuada que tiene restaurada la expresión del complejo gH debido a una reparación de una mutación en el gen UL131.
2. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la Reivindicación 1, en donde
 - (a) la primera proteína de fusión está codificada por SEQ ID NO: 2; y
 - (b) la segunda proteína de fusión está codificada por SEQ ID NO: 4.
3. El CMV de replicación defectuosa condicionada de la Reivindicación 1 o 2, en donde el CMV es AD169 que tiene restaurada la expresión del complejo gH debido a una reparación de una mutación en el gen UL131.
4. Una composición que comprende el CMV de replicación defectuosa condicionada de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 y un portador farmacéuticamente aceptable.
5. La composición de la Reivindicación 4 que comprende adicionalmente un adyuvante.
6. Un método para elaborar el CMV de replicación defectuosa condicionada de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, que comprende propagar el CMV recombinante en células epiteliales en presencia de Shield-1.
7. El método de la Reivindicación 6, en donde las células epiteliales son células

epiteliales retinianas pigmentadas humanas.

8. El método de la Reivindicación 7, en donde las células epiteliales pigmentadas retinianas humanas son células ARPE-19 depositadas en la American Type Culture Collection (ATCC) como número de acceso CRL-2302.

9. El método de la Reivindicación 8, en donde la Shield-1 está presente a una concentración de al menos 0,5 μ M.

10. Una composición que comprende el CMV de replicación defectuosa condicionada de cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 en un tampón a un pH de entre 5-7 que comprende:

- (a) entre 15-35 mM de Histidina; y
- (b) entre 100-200 mM de NaCl.

11. La composición de la Reivindicación 10 en donde el tampón comprende 25 mM de Histidina con 150 mM de NaCl a un pH de 6.

12. La composición de la Reivindicación 11 que comprende adicionalmente un 9% p/v de sacarosa.
