

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

Señor(a)
UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF
HIGHER EDUCATION
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2014/052308				
Fecha de Presentación Internacional	22 de agosto de 2014				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	N° 16-59814-00000-0000	8 de marzo de 2016
Reivindicaciones:	N° 16-59814-00000-0000	8 de marzo de 2016
	N° 1659814	31 de agosto de 2016
Dibujos:	N° 16-59814-00000-0000	8 de marzo de 2016
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/868,978 Fecha: 22 de agosto de 2013	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10)

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 1659814 del 31 de agosto de 2016.

Título de la solicitud: “TERAPIAS INMUNO-ONCOLÍTICAS”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar terapias más efectivas útiles en el tratamiento del cáncer, a base de virus oncolíticos (OV) optimizados que reduzcan la respuesta inmunogénica con el sistema inmune anfitrión en contra del virus, e incrementen la respuesta en contra de antígenos relevantes en cada tumor.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un virus de vaccinia oncolítico que comprende dos o más de las siguientes modificaciones: (i) una mutación de columna viral; (ii) una modificación de glicosilación viral; (iii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas proinflamatorias, dominio Toll/IL-1R conteniendo adaptador que induce IFN- β (TRIF) o un dominio funcional del mismo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-12, IFN- γ , IL-18 y una combinación de los mismos; (iv) incorporación de un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2); y/o (v) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C12N 15/39, A61K 39/285.

4. De la solicitud de patente

Título

El título de la solicitud de la patente de invención no es claro porque no establece el alcance de la invención, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer las correcciones necesarias.

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Adicionalmente se considera redundante porque contiene una gran cantidad de reivindicaciones que reclaman el mismo objeto.

- 1- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque definen un virus vaccinia oncolítico en términos de que este comprende (i) una mutación de columna viral y no se indican las modificaciones puntuales estructurales, especificando la posición y los nucleótidos que han sido insertados, suprimidos o sustituidos por ejemplo sobre un ácido nucleico que codifica una proteína aglutinante interleucina-18 (“IL-18BP”) funcional disminuida; (ii) una modificación de glicosilación viral, y no se indica el tipo de agente que reduce o

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

remueve o modifica la glicosilación; (iii) y (iv) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas (...), y la incorporación de un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2); y no se indica en ninguno de los casos las secuencias de ácidos nucleicos específicas (con su respectivo SEQ ID No.) que codifican dichas proteínas. Cabe resaltar que el capítulo descriptivo no presenta soporte técnico que demuestre que cualquier mutación sobre la columna viral; o cualquier ácido nucleico que codifique una péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas proinflamatorias, o que codifique un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2), sea capaz de generar algún tipo de efecto técnico relacionado por ejemplo con favorecer la respuesta del virus en una célula de cáncer y/o la inducción incrementada de la respuesta inmune linfocito – T citotóxico (CTL). Se le recuerda a la solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del virus de vaccinia reclamado. Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las mutaciones de columna viral, modificaciones de glicosilación viral, y secuencias de ácido nucleico utilizadas en la generación de un virus de vaccinia oncolítico reclamado, que presenten sustento en la descripción, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

- 2- Las reivindicaciones 1, 2 y 4 no son claras porque los términos “*una o más*” y “*dos o más*”, son imprecisos, lo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
- 3- Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque definen un virus de vaccinia oncolítico en términos de los resultados que se pretenden alcanzar con la modificación estructural, al indicar que este es tratado con un agente que reduce la cantidad de glicosilación (por ejemplo sialilación) antes de la administración a un anfitrión o que de otra manera tiene glicosilación reducida (por ejemplo sialilación reducida) en relación a un virus no modificado. En este caso las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere a la solicitante definir un virus de vaccinia en términos de sus características esenciales, es decir indicando las modificaciones estructurales puntuales realizadas sobre dicho virus, o a partir de su estructura de ácidos nucleicos completa con su respectivo SEQ ID No., con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- 4- La reivindicación 5 no presenta sustento en los ejemplos divulgados en la descripción (Pág. 61 a 93, Ejemplos 1 a 7, Radicado N° 16-59814-00000-0000) con pruebas técnicas que demuestre que una mutación en la columna viral, tal como una supresión funcional de la proteína de unión-interleucina 18, sea capaz de evidenciar una reducción de la respuesta inmune generada por los linfocitos T. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.
- 5- Las reivindicaciones 1 a 4 y 10 no son concisas porque reclaman de manera repetitiva un virus de vaccinia oncolítico que comprende las siguientes modificaciones: (i) una mutación de columna viral; (ii) una modificación de

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

glicosilación viral que comprende una gente que reduce la cantidad de glicosilación (por ejemplo sialilación) antes de la administración a un anfitrión o que de otra manera tiene glicosilación reducida (por ejemplo sialilación reducida) en relación a un virus no modificado, en donde el agente se selecciona del grupo que consiste de enzimas sialidasa, neuraminidasas, N-glicanasas, O-glicanasas, PNGasas, galactosidasa β 1-4, β -N-acetilglucosaminidasa, eliminación- β , álcalis, hidrazinoilos y una combinación de los mismos; (iii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas proinflamatorias, dominio Toll/IL-1R conteniendo adaptador que induce IFN- β (TRIF) o un dominio funcional del mismo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-12, IFN- γ , IL-18 y una combinación de los mismos; (iv) incorporación de un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2); y/o (v) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos. Se le sugiere a la solicitante unificar en una sola reivindicación las características técnicas esenciales que caracterizan el virus de vaccinia oncolítico reclamado.

- 6- Las reivindicaciones 1 a 4, 10 a 15 no son concisas porque reclaman un virus de vaccinia oncolítico, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda a la solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.
- 7- La reivindicación 5 no es clara porque define un virus de vaccinia oncolítico en términos de que este comprende una mutación de columna viral, la cual es una supresión o una supresión funcional de la proteína de unión-interleucina 18, y no se indican las modificaciones puntuales estructurales, especificando la posición y los nucleótidos que han sido insertados, suprimidos o sustituidos sobre un ácido nucleico que codifica una proteína de unión-interleucina 18. Se sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias e incorporar las mutaciones de columna viral específicas realizadas, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- 8- Las reivindicaciones 7 y 8 no son claras porque definen un virus de vaccinia oncolítico en términos de que este es modificado por la incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína TRIF o un dominio funcional de la misma; o que es modificado por la incorporación de un ácido nucleico que codifica GM-CSF, y no se indican las secuencias de ácidos nucleicos específicas (con su respectivo SEQ ID No.) que codifican dicha proteína. Se sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias e incorporar las correspondientes secuencias de polinucleótidos.
- 9- Las reivindicaciones 11 a 15 no son claras porque definen un virus vaccinia oncolítico en términos de que este comprende un ácido nucleico que codifica TRIF, o un dominio funcional del mismo; un ácido nucleico que codifica 15-PGDH, o un domino funcional del mismo; y no se indica en ninguno de los casos las secuencias de ácidos nucleicos específicas (con su respectivo SEQ ID No.) que

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

codifican dichas proteínas. Se sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias e incorporar las correspondientes secuencias de polinucleótidos.

10-Las reivindicaciones 11 a 15 no son concisas porque reclaman de manera repetitiva un virus de vaccinia oncolítico que comprende las siguientes modificaciones: (i) una supresión TK, (ii) una envoltura con glicosilación reducida (por ejemplo sialilación reducida); (iii) un ácido nucleico que codifica TRIF, o un dominio funcional del mismo; y/o (iv) un ácido nucleico que codifica 15-PGDH, o un dominio funcional del mismo etc. Se le sugiere a la solicitante unificar en una sola reivindicación las características técnicas esenciales que caracterizan el virus de vaccinia oncolítico reclamado.

11-Las reivindicaciones 14 y 15 no son claras porque presentan un error tipográfico al indicar la palabra “*suppression*” en vez de la palabra “*supresión*”. Se le sugiere a la solicitante realizara las correcciones necesarias.

5. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 6 grupos inventivos, los cuales representan características técnicas estructurales diferentes.

No se guarda un concepto común inventivo porque el virus de vaccinia oncolítico no comparte una estructura esencial para la actividad común. Así mismo el único concepto común, un virus de vaccinia oncolítico modificado, ya había sido divulgado con anterioridad en los documentos AU2012244210 (D1) (Pág. 84, Ejemplo 4); US20130183271 (D2) (Pág. 8, Párr. [0106]); y US20120276053 (D3) (Pág. 6, Párr. [0070]).

Como dicho concepto inventivo único es conocido por ello, no se cumple el requisito de unidad invención.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características técnicas esenciales:

- **Grupo inventivo 1 (Reivindicaciones 1, 6 y 8).** Un virus de vaccinia oncolítico que comprende las siguientes modificaciones: (i) una mutación de columna; (ii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas proinflamatorias, dominio Toll/IL-1R conteniendo adaptador que induce IFN- β (TRIF) o un dominio funcional del mismo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-12, IFN- γ , IL-18 y una combinación de los mismos; (iii) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos; (iii) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos.

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

- **Grupo inventivo 2 (Reivindicaciones 2 a 5).** Un virus de vaccinia oncolítico que comprende las siguientes modificaciones: (i) una mutación de columna; (ii) una modificación de glicosilación viral generada a partir de un agente que se selecciona del grupo que consiste de enzimas sialidasa, neuraminidasas, N-glicanasas, O-glicanasas, PNGasas, galactosidasa β 1-4, β -N-acetilglucosaminidasa, eliminación- β , álcalis, hidrazinoilos y una combinación de los mismos; (iii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas proinflamatorias, dominio Toll/IL-1R conteniendo adaptador que induce IFN- β (TRIF) o un dominio funcional del mismo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-12, IFN- γ , IL-18 y una combinación de los mismos; y (iv) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos.
- **Grupo inventivo 3 (Reivindicación 7).** Un virus de vaccinia oncolítico que comprende las siguientes modificaciones: (i) una mutación de columna; (ii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína TRIF o un dominio funcional de la misma; y (iii) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos.
- **Grupo inventivo 4 (Reivindicación 9).** Un virus de vaccinia oncolítico que comprende las siguientes modificaciones: (i) una mutación de columna; (ii) incorporación de un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2), en donde el antagonista de la prostaglandina E2 antagonista es 15-PGDH; y (iii) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos.
- **Grupo inventivo 5 (Reivindicación 10).** Un virus de vaccinia oncolítico que comprende las siguientes modificaciones: (i) una modificación de glicosilación viral generada a partir de un agente que se selecciona del grupo que consiste de enzimas sialidasa, neuraminidasas, N-glicanasas, O-glicanasas, PNGasas, galactosidasa β 1-4, β -N-acetilglucosaminidasa, eliminación- β , álcalis, hidrazinoilos y una combinación de los mismos; (ii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína TRIF o un dominio funcional de la misma; y (iii) incorporación de un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2), en donde el antagonista de la prostaglandina E2 antagonista es 15-PGDH.
- **Grupo inventivo 6 (Reivindicaciones 11 a 15).** Un virus de vaccinia oncolítico que comprende: (i) una supresión TK; (ii) una envoltura con glicosilación reducida (por ejemplo sialilación reducida); (iii) un ácido nucleico que codifica TRIF, o un dominio funcional del mismo; (iv) un ácido nucleico que codifica 15-PGDH, o un dominio funcional del mismo; (v) una supresión C12L; y (vi) una supresión B5R.

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

La solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención. Se le sugiere a la solicitante restringir la solicitud a un solo concepto común especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 22 de agosto de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	AU2012244210	"Systemic treatment of metastatic and/or systemically-disseminated cancers using GM-CSF-expressing poxviruses"	15/Noviembre/2012
D2	US20130183271	"Methods and Compositions Concerning Poxviruses and Cancer"	18/julio/2013
D3	US20120276053	"Oncolytic vaccinia virus cancer therapy"	27/Junio/2012
D4	Weintraub S. <i>et al.</i> , 1977. <i>Virology</i> . Vol. 78, Pág. 315 – 322.	"Biogenesis of vaccinia. Effects of inhibitors of glycosylation on virus-mediated activities"	24/Enero/1977
D5	Wan C. <i>et al.</i> , 2009. <i>Veterinary Immunology and Immunopathology</i> . Vol. 137, Pág. 47 – 53.	"The Toll-like receptor adaptor molecule TRIF enhances DNA vaccination against classical swine fever"	12/Abril/2010
D6	Kaliberova L. <i>et al.</i> , 2009. <i>Mol Cancer Ther</i> , Vol. 8(11), Pág. 3130 – 3139.	"Experimental cancer therapy using restoration of NAD ⁺ -linked 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression"	21/Septiembre/2009

El documento D1¹ divulga un método para matar una célula cancerosa en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un virus de vaccinia replicativo que tiene una región de expresión con un promotor que dirige la expresión de un ácido nucleico que codifica el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), en el que la administración es intravascular (Pág. 4, líneas 1 a 7).

El documento D2² divulga métodos y composiciones para el tratamiento del cáncer y células cancerosas utilizando poxvirus alterados, incluyendo un virus de vaccinia que ha sido alterado para generar un agente terapéutico más efectivo. Dichos poxvirus

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20121115&CC=AU&NR=2012244210A1&KC=A1

²<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2013183271A1&KC=A1&FT=D>

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

están diseñados para atenuarse o debilitarse en su habilidad para afectar a células normales (Abstract).

El documento D3³ divulga métodos dirigidos que incluyen un virus vaccinia deficiente de timidina quinasa. Los métodos incluyen la administración del virus vaccinia a concentraciones virales incrementadas (Abstract).

El documento D4⁴ divulga los cambios en las glicoproteínas de la membrana plasmática PM, la actividad de la hemaglutinina (HA), la producción de virus y la alteración de los efectos citopáticos (CPE) que resultan de la presencia de cualquiera de estos dos azúcares (Pág. 316, Col. 1).

El documento D5⁵ divulga un estudio en donde se investigan los efectos adyuvantes de TRIF para aumentar las respuestas inmunes de una vacuna de ADN basada en E2 de un virus de peste porcina clásica (CSFV) en ratones y cerdos (Pág. 48. Col. 1).

El documento D6⁶ divulga un estudio en donde se investiga si la terapia basada en vectores adenovirales (Ad) que codifican el gen *15-PGDH* produce citotoxicidad contra células cancerosas *in vitro* y en modelos de xenoinjerto de mama y de colon (Pág. 3131, Col. 1).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Un virus de vaccinia oncolítico que comprende dos o más de las siguientes modificaciones: (i) una mutación de columna viral; (ii) una modificación de glicosilación viral; (iii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas proinflamatorias, dominio Toll/IL-1R conteniendo adaptador que induce IFN-β (TRIF) o un dominio funcional del mismo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-12, IFN-γ, IL-18 y una combinación de los mismos; (iv) incorporación de un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2); y/o (v) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos”* (Pág. 1, Radicado N° 1659814 del 31 de agosto de 2016).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales	D1
Virus de vaccinia oncolítico que comprende	Cepa de vaccinia oncolítica JX-963 (Pág. 79, Ejemplo 1). Eficacia en cáncer sistémico de JX-963. Presenta actividad oncolítica con replicación selectiva en células malignas

3<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2012276053A1&KC=A1&FT=D>

4<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682277901027>

5<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165242710001236>

6<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887544>

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

	(Pág. 84, Ejemplo 4).
(i) una mutación de columna viral	El virus de vaccinia puede tener una deleción en su genoma o una mutación en uno o más genes (Pág. 4, líneas 20 y 21).
(iii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas proinflamatorias, dominio Toll/IL-1R conteniendo adaptador que induce IFN-β (TRIF) o un dominio funcional del mismo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-12, IFN-γ, IL-18 y una combinación de los mismos.	Comprende un gen que codifica el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (Pág. 79, Ejemplo 1).
(v) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos.	Mutaciones A34R y B5R que influyen en la producción de la forma EEV del virus (Pág. 22, líneas 6 a 8). Una mutación o supresión de A56R (Pág. 23, líneas 5 y 6).

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, en el cual se divulga un virus de vaccinia (VV) oncolítico cepa JX-963 que comprende un gen que codifica el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (Pág. 79, Ejemplo 1). Dicho virus puede comprender una deleción en su genoma o una mutación en uno o más de sus genes. En algunas realizaciones el gen de la timidina quinasa (TK) del VV puede ser suprimido. Además este puede tener una mutación en un gen que codifica (a) el factor de crecimiento del VV; (b) un polipéptido modulador de interferón funcional; (c) un polipéptido modulador de TNF; (d) un polipéptido modulador de IL - 1β entre otros (Pág. 4, líneas 20 a 32). Adicionalmente se indica que se pueden realizar modificaciones que mejoran el esparcimiento y la actividad del VV que incluyen las mutaciones A34R y B5R que influyen en la producción de la forma EEV del virus (Pág. 22, líneas 6 a 8).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación 8 no menciona alguna característica que haga nuevo el virus de vaccinia de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en “1. Un virus de vaccinia oncolítico que comprende dos o más de las siguientes modificaciones: (i) una mutación de columna viral; (ii) una modificación de glicosilación viral; (iii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas proinflamatorias, dominio Toll/IL-1R conteniendo adaptador que induce IFN-β (TRIF) o un dominio funcional del mismo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-12, IFN-γ, IL-18 y una combinación de los mismos; (iv) incorporación de un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2); y/o (v) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos” (Pág. 1, Radicado N° 1659814 del 31 de agosto de 2016).

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales	D2
Virus de vaccinia oncolítico que comprende	Poxvirus oncolíticos para el tratamiento del cáncer (Pág. 8, Párr. [0106]). Virus de vaccinia oncolítico atenuado (Pág. 38, Rv. 1).
(i) una mutación de columna viral	Mutación en un gen que codifica un polipéptido modulador de interferón seleccionado entre B8R y B18R (Pág. 38, Rv. 1).
(iii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas proinflamatorias, dominio Toll/IL-1R conteniendo adaptador que induce IFN-β (TRIF) o un dominio funcional del mismo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-12, IFN-γ, IL-18 y una combinación de los mismos.	Gen que codifica i) un polipéptido modulador de interferón (incluyendo, B8R, B18R, B13R, E3L y/o vC12L); ii) un gen que codifica un polipéptido de control del complemento (incluyendo, VCP); iii) un gen que codifica un polipéptido modulador de TNF (incluyendo, A53R y B28R) entre otros (Pág. 4, Párr. [0028]).
(v) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos.	Mutaciones A34R y B5R que influyen en la producción de la forma EEV del virus (Pág. 3, Párr. [0023]). Una mutación o supresión de A56R (Pág. 11, Párr. [0140]).

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, en el cual se divulga un virus de vaccinia (VV) oncolítico que comprende al menos una mutación en un primer gen que codifica un polipéptido modulador del interferón que da como resultado que el virus carezca de al menos una primera función de modulación del interferón. En otras realizaciones, la mutación está en un gen que codifica un polipéptido modulador de interferón que se une directamente al interferón. Se contempla que el polipéptido de unión a interferón puede ser B8R y/o B18R (Pág. 3, Párr. [0025]). Adicionalmente se indica que se presentan alteraciones en un gen que codifica un polipéptido viral que actúa para inhibir la liberación del virus infeccioso a partir de células, es decir un polipéptido de la EEV anti-infeccioso, el cual presenta una función que contribuye directamente a la ausencia del VV en una forma infecciosa de EEV. Los polipéptidos implicados en la modulación de la forma EEV de un virus incluyen, A34R y B5R del VV, y varias otras proteínas que influyen en la producción de la forma EEV de los poxvirus. Una mutación en el codón 151 de A34R desde una lisina a un ácido aspártico (mutación K151D) hace que la proteína A34R presente una menos capacidad de adherir la forma EEV a la membrana celular (Pág. 3, Párr. [0023] – Pág. 4, Párr. [0028]). En ciertas realizaciones, una alteración, delección o mutación de genes que codificantes de A56R o K2L pueden conducir a la fusión de célula-célula o a la formación de syncytia inducida por la infección por VV. La fusión celular inducida por el VV aumentará típicamente la eficacia antitumoral de VV debido a la propagación viral intratumoral. La propagación viral intratumoral por fusión celular permitirá típicamente que el virus evite anticuerpos neutralizantes y respuestas inmunes (Pág. 11, Párr. [0140]).

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D2.

La reivindicación 6 y 8 no menciona alguna característica que haga nuevo el virus de vaccinia de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco son nuevas.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 2 consiste en *“Un virus de vaccinia oncolítico que comprende una modificación de glicosilación viral y una o más de las siguientes modificaciones: (i) una mutación de columna viral; (ii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas proinflamatorias, dominio Toll/IL-1R conteniendo adaptador que induce IFN-β (TRIF) o un dominio funcional del mismo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-12, IFN-γ, IL-18 y una combinación de los mismos; (iii) incorporación de un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2); y /o (iv) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos”* (Pág. 2, Radicado N° 1659814 del 31 de agosto de 2016).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales	D3	D4
Virus de vaccinia oncolítico que comprende	Virus de vaccinia oncolítico que comprende (Pág. 6, Párr. [0070]).	Virus de vaccinia (Pág. 317, Col. 1)
Modificación de glicosilación viral	No registra	Adición de un agente que reduce la cantidad de glicosilación tal como la 2-deoxy-D-glucosa (dg) o glucosamina (gln) (Pág. 317, Col. 1 – Tabla. 1)
(i) una mutación de columna viral	Virus de vaccinia oncolítico mutado (Pág. 3, Párr. [0016]).	No registra
(iii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido seleccionado del grupo que consiste de citoquinas proinflamatorias, promotores de la expresión de citoquinas proinflamatorias, dominio Toll/IL-1R conteniendo adaptador que induce IFN-β (TRIF) o un dominio funcional del mismo, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-12, IFN-γ, IL-18 y una combinación de los mismos.	Virus de vaccinia oncolítico que expresa un factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (Pág. 6, Párr. [0070]).	No registra

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

(v) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos.	Mutaciones A34R y B5R que influyen en la producción de la forma EEV del virus (Pág. 10, Párr. [0113]). Una mutación o supresión de A56R (Pág. 11, Párr. [0118]).	No registra
---	---	-------------

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga el uso de poxvirus oncolíticos para el tratamiento del cáncer. En realizaciones particulares, se describe un virus de vaccinia que expresa GM-CSF para conseguir un grado particular de oncolisis. En otra realización, un poxvirus que expresa GM-CSF puede ser modificado genéticamente para ser más eficiente en la eliminación de células cancerosas y/o ser menos tóxico o no afectar células no cancerosas. Una modificación en particular consiste en hacer que el virus sea deficiente en la función de la timidina quinasa (TK) (Pág. 6, Párr. [0070]).

La diferencia entre el virus de vaccinia definido en la reivindicación 2, y el virus de vaccinia oncolítico divulgado en el documento D3, consiste en que dicho virus comprende una modificación de glicosilación viral.

El efecto que logra una modificación de glicosilación viral en un virus de vaccinia, es reducir la activación del gen TLR2 y por lo tanto retrasar la activación del sistema inmune asociada con una menor producción de anticuerpos anti-virus durante el periodo de entrega viral, y una respuesta anti – tumor mejorada (Pág. 69, Ejemplo 2).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el virus de vaccinia oncolítico divulgado en el documento D3, para reducir la activación del gen TLR2 y por lo tanto retrasar la activación del sistema inmune durante el periodo de entrega viral.

Sin embargo el documento D4 ya divulgaba un agente que es capaz de modificar la glicosilación viral en el virus de vaccinia (VV), en donde el agente utilizado corresponde a la 2-deoxy-D-glucosa (dg) o glucosamina (gln). Específicamente se infectaron células HeLa con el virus de vaccinia y se expusieron a dg y gln, evidenciando que los dos análogos de azúcar eran capaces de inhibir la glicosilación en células infectadas con VV (Pág. 317, Col. 1 – Tabla. 1).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas para modificar la glicosilación viral del virus de vaccinia (VV) a partir de agentes tales como 2-deoxy-D-glucosa (dg) o glucosamina (gln) divulgadas en el documento D4, y el virus de vaccinia (VV) oncolítico modificado divulgado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 2 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D3 y D4, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

Las reivindicaciones 3 a 5 no mencionan alguna característica que haga inventivo el virus de vaccinia (VV) de la reivindicación 2, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

La reivindicación 7 consiste en *“El virus de vaccinia oncolítico de las reivindicaciones 1, 2, 4, 5, o 6, en donde el virus oncolítico es modificado por la incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína TRIF o un dominio funcional de la misma”* (Pág. 4, Radicado N° 1659814 del 31 de agosto de 2016).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales (Rv. 7 modalidad Rv. 1)	D3	D5
Virus de vaccinia oncolítico que comprende	Virus de vaccinia oncolítico que comprende (Pág. 6, Párr. [0070]).	No registra
(i) una mutación de columna viral	Virus de vaccinia oncolítico mutado (Pág. 3, Párr. [0016]).	No registra
(ii) incorporación de un ácido nucleico que codifica una proteína TRIF o un dominio funcional de la misma.	Virus de vaccinia oncolítico que expresa un factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) (Pág. 6, Párr. [0070]).	Plásmido de expresión pcDNA/E2 que codifica un adyuvante genético tal como el IFN-β adaptor inductor que contiene un dominio Toll/IL-1R (TRIF) (Pág. 49, Col. 2 - Pág. 52, Col. 1).
(iii) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos.	Mutaciones A34R y B5R que influyen en la producción de la forma EEV del virus (Pág. 10, Párr. [0113]). Una mutación o supresión de A56R (Pág. 11, Párr. [0118]).	No registra

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque divulga el uso de poxvirus oncolíticos para el tratamiento del cáncer. En realizaciones particulares, se describe un virus de vaccinia que expresa GM-CSF para conseguir un grado particular de oncolisis. En otra realización, un poxvirus que expresa GM-CSF puede ser modificado genéticamente para ser más eficiente en la eliminación de células cancerosas y/o ser menos tóxico o no afectar células no cancerosas. Una modificación en particular consiste en hacer que el virus sea deficiente en la función de la timidina quinasa (TK) (Pág. 6, Párr. [0070]).

La diferencia entre el virus de vaccinia definido en la reivindicación 7, y el virus de vaccinia oncolítico divulgado en el documento D3, consiste en que dicho virus comprende un ácido nucleico que codifica una proteína TRIF o un dominio funcional de la misma.

El efecto que logra un virus de vaccinia modificado que comprende un ácido nucleico que codifica una proteína TRIF o un dominio funcional de la misma, es mejorar la

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

respuesta oncolítica de un VV a partir de un incremento en la producción de IFN tipo I mediante linfocitos *in vitro*, y en la producción de CTL *in vivo* (Pág. 70, Ejemplo 3 – Fig. 5A - C).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el virus de vaccinia oncolítico divulgado en el documento D3, para mejorar la respuesta oncolítica de un VV.

Sin embargo el documento D5 ya divulgaba el desarrollo de una vacuna-ADN la cual comprende un plásmido de expresión pcDNA/E2 que codifica un virus de peste porcina clásico (CSFC) E2 en combinación con un adyuvante genético tal como el IFN-β adaptor inductor que contiene un dominio Toll/IL-1R (TRIF), en donde se evidenció que la expresión de TRIF incrementó la producción del IFN tipo I y/o de NF - kB generando una regulación positiva de las citocinas, potenciando efectivamente la respuesta inmune celular y humoral (Pág. 49, Col. 2 - Pág. 52, Col. 1).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas para utilizar un ácido nucleico que codifica una proteína TRIF, el cual demostró ser un adyuvante genético útil para potenciar la respuesta inmune celular a partir de un incremento en la producción de IFN tipo I divulgadas en el documento D5, y el virus de vaccinia (VV) oncolítico modificado divulgado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 7 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 7 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D3 y D5, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 11, 13 a 15, no mencionan alguna característica que haga inventivo el virus de vaccinia (VV) de la reivindicación 7, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

La reivindicación 9 consiste en “9. *El virus de vaccinia oncolítico de la reivindicación 1, en donde el antagonista de la prostaglandina E2 antagonista es 15-PGDH*” (Pág. 5, Radicado N° 1659814 del 31 de agosto de 2016).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales (Rv. 9 modalidad Rv. 1)	D3	D6
Virus de vaccinia oncolítico que comprende	Virus de vaccinia oncolítico que comprende (Pág. 6, Párr. [0070]).	No registra
(i) una mutación de columna viral	Virus de vaccinia oncolítico mutado (Pág. 3, Párr. [0016]).	No registra
(ii) incorporación de un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2), en donde el antagonista de la prostaglandina E2 antagonista es 15-PGDH.	No registra	Vector adenoviral (Ad) que expresa 15-PGDH (Pág. 3134, Fig. 2).
(iii) una mutación seleccionada del grupo que consiste de una	Mutaciones A34R y B5R que influyen en la producción de	

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

mutación A34R Lys151 a Glu, supresión total o parcial de B5R, una mutación o supresión de A36R, una mutación o supresión de A56R y una combinación de los mismos.	la forma EEV del virus (Pág. 10, Párr. [0113]). Una mutación o supresión de A56R (Pág. 11, Párr. [0118]).	No registra
---	--	-------------

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 9 porque divulga el uso de poxvirus oncolíticos para el tratamiento del cáncer. En realizaciones particulares, se describe un virus de vaccinia que expresa GM-CSF para conseguir un grado particular de oncolisis. En otra realización, un poxvirus que expresa GM-CSF puede ser modificado genéticamente para ser más eficiente en la eliminación de células cancerosas y/o ser menos tóxico o no afectar células no cancerosas. Una modificación en particular consiste en hacer que el virus sea deficiente en la función de la timidina quinasa (TK) (Pág. 6, Párr. [0070]).

La diferencia entre el virus de vaccinia definido en la reivindicación 9, y el virus de vaccinia oncolítico divulgado en el documento D3, consiste en que dicho virus comprende un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2), tal como la 15-PGDH.

El efecto que logra un virus de vaccinia modificado que comprende un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2 (PGE2), tal como la 15-PGDH, es degradar e inactivar la prostaglandina E2 (PGE2) disminuyendo así los volúmenes de los tumores cancerígenos (Pág. 90, Ejemplo 6).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar el virus de vaccinia oncolítico divulgado en el documento D3, para degradar e inactivar la prostaglandina E2 (PGE2).

Sin embargo el documento D6 ya divulgaba que el antagonista de la PGE2, la enzima 15-PGDH, es una enzima clave responsable de la inactivación de la PGE2, la cual se suprime en la mayoría de los cánceres, incluyendo el cáncer de mama y el carcinoma de colon. Además se desarrolló un vector adenoviral (Ad) que codifica el gen *15-PGDH* bajo el control del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR1/flt-1; Adflt-PGDH) y los promotores Cox-2 (Adcox-PGDH), el cual demostró que la expresión de 15-PGDH mediada por Ad disminuyó significativamente la proliferación y la migración de las células cancerosas, retrasando el crecimiento del tumor (Abstract - Pág. 3135, Col. 1 – Fig. 3).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas para utilizar la enzima 15-PGDH como un agente clave en la inactivación de la PGE2 divulgadas en el documento D6, y el virus de vaccinia (VV) oncolítico modificado divulgado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 9 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D3 y D6, carece de nivel inventivo (Art. 18).

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

Las reivindicación 12 no menciona alguna característica que haga inventivo el virus de vaccinia (VV) de la reivindicación 9, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	AU2012244210	1 y 8	Novedad
D2	US20130183271	1, 6 y 8	Novedad
D3	US20120276053	2 a 5, 7, 9, 11 a 15	Nivel inventivo
D4	Weintraub S. <i>et al.</i> , 1977. <i>Virology</i> . Vol. 78, Pág. 315 – 322.	2 a 4	Nivel inventivo
D5	Wan C. <i>et al.</i> , 2009. <i>Veterinary Immunology and Immunopathology</i> . Vol. 137, Pág. 47 – 53.	7, 11, 13 y 15	Nivel inventivo
D6	Kaliberova L. <i>et al.</i> , 2009. <i>Mol Cancer Ther</i> , Vol. 8(11), Pág. 3130 – 3139.	9 y 12	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación,

Oficio N° 12551

Ref. Expediente N° 16059814

notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Revisado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ