

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124

Señor(a)
PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED
NOTIFPAT@CAVELIER.COM

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2014/072919				
Fecha de Presentación Internacional	24 de octubre 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° 16-102124-00000-0000	21 de abril de 2016
Reivindicaciones:	N° 16-102124-00000-0000	21 de abril de 2016
	N° 16102124	10 de octubre de 2016
	N° 16102124	11 de noviembre de 2016
Dibujos:	N° 16-102124-00000-0000	21 de abril de 2016
Secuencias:	N° 16-102124-00000-0000	21 de abril de 2016
Prioridad(es):	País: GB, REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA Número: 1318880.0 Fecha: 25 de octubre de 2013	
	País: GB, REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA Número: 1318885.9 Fecha: 25 de octubre de 2013	
	País: GB, REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA Número: 1322851.5 Fecha: 23 de diciembre de 2013	
	País: GB, REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA Número: 1401159.7 Fecha: 23 de enero de 2014	

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124

	País: GB, REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA Número: 1406470.3 Fecha: 10 de abril de 2014
--	--

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 Capítulo Primero del Título X 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) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 23 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° 16-102124-00000-0000 del 11 de noviembre de 2016).

Título de la solicitud: “ADENOVIRUS ONCOLÍTICOS ARMADOS CON GENES HETERÓLOGOS”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar adenovirus con genomas modificados para conferir mejor actividad terapéutica, sin afectar la capacidad replicativa del virus.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un adenovirus del grupo B competente con la replicación caracterizado porque que comprende una secuencia de la fórmula (I): 5'IT -B₁-B_A-B₂-B_X-B_B-B_Y-B₃-3'ITR, donde: B₁ es un enlace o comprende: E1A, E1B o E1A-E1B; B_A comprende E2B-L1-L2-L3-L4-E2A; B₂ Es un enlace o comprende E3; B_x es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, uno o más transgénos o ambos; B_B comprende L5;B_Y comprende un casete de transgénos que comprende un transgén y una secuencia aceptante empalmada; y B₃ es un enlace o comprende E4; en donde el casete de transgénos está bajo el control de un promotor endógeno seleccionado del grupo que consiste en E4 y promotor posterior principal y en donde el casete de transgénos no comprende un transposon de inserción no parcializada.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 35/761, C12N 7/00, A61K 39/00.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 23 no es patentable de acuerdo con el Art citado, ya que se refiere a: “*Un método para tratar un paciente caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un adenovirus (...)*”, en donde las características esenciales del método reivindicado corresponden a las de un

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124

método de tratamiento terapéutico que se considera un objeto no susceptible de patentabilidad.

5. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es ambiguo ya que no se refiere a los transgénos incluidos en el genoma viral que se consideran una característica esencial que enmarca la invención en el campo técnico. Se sugiere hacer las correcciones necesarias.

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

1. La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en el capítulo descriptivo ya que reclama un adenovirus del grupo B el cual se define mediante una secuencia que se representa por una formula estructural “5’IT -B₁-B_A-B₂-B_X-B_B-B_Y-B₃-3’ITR” donde cada uno de los segmentos estructurales no se describen por su secuencia completa de nucleótidos sino por referencias nombres o regiones génicas del genoma viral que se consideran imprecisas y no caracterizan el adenovirus reivindicado.

Adicionalmente la reivindicación incluye las expresiones: “B_x es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, uno o más transgénos o ambos (...) B_Y comprende un casete de transgénos que comprende un transgén y una secuencia aceptante empalmada; y B₃ es un enlace o comprende E4 (...), bajo el control de un promotor endógeno seleccionado del grupo que consiste de E4, promotor posterior principal (...)”; que pretenden definir los segmentos estructurales mediante elementos variables en el genoma del virus, dando lugar a una enorme variabilidad estructural y por ende a una multiplicidad de genomas virales posibles de adenovirus, todos los cuales no han sido desarrollados y evaluados en la solicitud, ya que en los ejemplos divulgados únicamente se generan los virus relacionados en la Tabla 1.

Tabla 1. Secuencias de ADN (Plásmidos) de los distintos Adenovirus desarrollados y evaluados en el capítulo descriptivo (Pág. 141-221 del radicado N° 16102124 del 11 de noviembre de 2016)

Plásmido	Secuencia	Transgén	Sitio de Inserción
pNG-47		GFP SEQ ID NO: 38	entre los genes L5 y E4 región B _Y
pNG-107		GFP SEQ ID NO: 38	entre los genes L5 y E4 región B _Y
pNG-62		GFP SEQ ID NO: 38	entre los genes L5 y E4 región B _Y
pNG-93		GFP SEQ ID NO: 38	entre los genes L5 y E4 región B _Y
pNG-95	SEQ ID NO: 49	citocina IFN _Y	entre los genes L5 y E4 región B _Y
pNG-97	SEQ ID NO: 50	citocina IFN _a	entre los genes L5 y E4 región B _Y

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124

pNG-92	SEQ ID NO: 51	citocina IFN γ	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-96	SEQ ID NO: 52	citocina IFN γ	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-105		GFP SEQ ID NO: 38	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-106		GFP SEQ ID NO: 38	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-107		GFP SEQ ID NO: 38	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-108		GFP SEQ ID NO: 38	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-109		GFP SEQ ID NO: 38	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-110		GFP SEQ ID NO: 38	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-159		GFP SEQ ID NO: 38	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-61		proteína luminiscente luciferasa SEQ ID NO: 39	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-63		proteína luminiscente luciferasa SEQ ID NO: 39	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-135	SEQ ID NO: 2	anticuerpo anti-VEGF	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-134	SEQ ID NO: 9	anticuerpo anti-VEGF	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-139	SEQ ID NO: 53	citocina IFN α	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-73	SEQ ID NO: 8	ScFvs anti-VEGF SEQ ID NO: 36	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-74	SEQ ID NO: 5	ScFvs anti-VEGF SEQ ID NO: 36	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-76	SEQ ID NO: 7	ScFvs anti-VEGF SEQ ID NO: 36	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-78	SEQ ID NO: 6	ScFvs anti-VEGF SEQ ID NO: 36	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-167	SEQ ID NO: 48	anticuerpo anti-VEGF	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-165	SEQ ID NO: 59	anticuerpo anti-VEGF	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-177	SEQ ID NO: 46	anticuerpo anti-PD-L1	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-190	SEQ ID NO: 60		
pNG-221	SEQ ID NO: 61		
pNG-242	SEQ ID NO: 58	anticuerpo anti-CTLA-4	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-217	SEQ ID NO: 57	el antígeno asociado al tumor NY-ESO-1	entre los genes L5 y E4 región B γ
pNG-220	SEQ ID NO: 56	el antígeno asociado al tumor NY-ESO-1	entre los genes L5 y E4 región B γ
pEnAd2.4 4 pNG-33	SEQ ID No: 64	un origen de replicación bacteriano p15A, un gen de resistencia a antibióticos KanR y la secuencia del genoma de EnAd	entre los genes L5 y E4 región B γ

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124

PNG-185 pColoAd2.6	SEC ID N°: 65	un origen de replicación bacteriano, p15A un gen de resistencia a los antibióticos KanR y la secuencia del genoma EnAd	En las regiones Bx y By
PNG-257	SEQ ID NO: 72	el genoma de EnAd con un casete de transgén que codifica un ScFv anti-VEGF	En la región Bx
PNG-281	SEQ ID NO: 73	el genoma de EnAd con un casete de transgén que codifica un ScFv anti-VEGF	En la región Bx
PNG-272	SEQ ID NO: 69	un ScFv anti-VEGF y un ScFv anti-PD-L1	En las regiones Bx y By
PNG-280	SEQ ID NO 68:	El simportero de yoduro de sodio NIS	entre los genes L5 y E4 región B _γ
PNG-Sh01	SEQ ID NO: 66	un shARN a GAPDH	entre los genes L5 y E4 región B _γ
PNG-SH02	SEQ ID NO: 66	un shARN a GAPDH	entre los genes L5 y E4 región B _γ

Por lo que no se evidencia el desarrollo de cualquier adenovirus que comprenda cualquier transgén o secuencia de ADN en las regiones señaladas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los adenovirus desarrollados y evaluados de manera que se encuentren soportados y que pueda establecerse algún efecto técnico asociado a los mismos.

- Las reivindicaciones 2, 5, 6,10, 13, 15, 16, 17 y 18 no son claras ya que se refieren al adenovirus referido por la una formula estructural de la cual pretenden definir: las regiones promotoras, o los péptidos, ARNi o anticuerpos codificados y/o los sitios de restricción sin referir estructuralmente los mismos por sus secuencias completas de nucleótidos. Se recuerda al solicitante que los fragmentos estructurales de un genoma viral deben referirse mediante sus secuencias completas de bases.
- Las reivindicaciones 13, 15, 17 y 18 no se encuentran sustentadas en la descripción ya que en los ejemplos no existe evidencia del desarrollo de adenovirus que comprendan transgén que codifiquen péptidos o proteínas diferentes a las secuencias contenidas en los plásmidos descritos en la Tabla 1 (Pág. 141-221 del radicado N° 16102124 del 11 de noviembre de 2016). Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los transgén incluidos en los genomas virales, que hayan sido desarrollados y evaluados de manera que se encuentren debidamente soportados.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no es clara ya que existen elementos esenciales de la invención que se encuentran en el capítulo descriptivo y que no se incorporan en el capítulo reivindicatorio, específicamente no se refieren las modalidades de adenovirus oncolíticos que comprenden un casete transgénico codificante para un anticuerpo anti-VEGF o codificante de una región ScFv anti-VGEF(Pág. 146-7, Ej. 8 o Fig. 24 del radicado N° 16102124 del 11 de noviembre de 2016), en tanto que se refieren una multiplicidad de modalidades que expresan otros transgén diferentes a las relacionadas en Tabla 1, las cuales no han sido desarrolladas y evaluadas en los ejemplos divulgados. Se sugiere incluir las características esenciales divulgadas en el

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124

capítulo descriptivo a las modalidades reivindicadas con el objeto de referir y soportar adecuadamente el objeto reivindicado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la prioridad: 25 de octubre de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20050265973	“Chimeric adenoviruses for use in cancer treatment”	01/Diciembre/2005
D2	US20080292592	“Oncolytic Adenovirus Armed with Therapeutic Genes”	27/11/2008
D3	Art 1*	“Targeted cancer immunotherapy with oncolytic adenovirus coding for a fully human monoclonal antibody specific for CTLA-4”	10/11/2011

* “Targeted cancer immunotherapy with oncolytic adenovirus coding for a fully human monoclonal antibody specific for CTLA-4” Dias JD., et al, Gene Therapy (2012) 19, 988-998; doi:10.1038/gt.2011.176.

El documento D1¹ divulga adenovirus oncolíticos que tienen potencial terapéutico y los métodos para producirlos, en donde dichos adenovirus comprenden secuencias de ácido nucleico derivadas de serotipos adenovirales clasificados dentro de los subgrupos B y F (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga composiciones y métodos para el tratamiento y la prevención del cáncer que incluyen adenovirus competentes para la replicación que pueden o no codificar polinucleótidos terapéuticos (Pág. 1, Resumen).

El documento D3³ divulga un adenovirus oncolítico que expresa un anticuerpo monoclonal completamente humano específico para CTLA-4 y su evaluación *in vitro* e *in vivo* en células mononucleares de donantes y de pacientes con tumores sólidos avanzados (Pág. 988, Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un adenovirus del grupo B competente con la replicación caracterizado porque que comprende una secuencia de la fórmula (I): (...)*” (Radicado N° 16102124 del 11 de noviembre de 2016).

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

Características esenciales	D1	D2
----------------------------	----	----

1 <https://www.google.ch/patents/US20050265973>

2 <https://encrypted.google.com/patents/US20080292592?cl=en>

3 <https://www.nature.com/gt/journal/v19/n10/pdf/gt2011176a.pdf>

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124

un adenovirus del grupo B competente con la replicación caracterizado porque que comprende	Adenovirus seleccionado de los subgrupos virales B, C, D, E o F que comprende: (Pág. 1, Párr. [0004])	Adenovirus que comprenden (Pág. 2, Fig. 1)
una secuencia de la fórmula (I): 5'IT -B ₁ -B _A -B ₂ -B _X -B _B -B _Y -B ₃ -3'ITR,	Una secuencia corta de genoma conocida como repetición terminal invertida (ITR) con genes que codifican funciones específicas (Pág. 1, Párr. [0004])	Una secuencia ITR que comprende
dónde: B ₁ es un enlace o comprende: E1A, E1B o E1A-E1B;	Que contiene 5 unidades de transcripción temprana (E1A, E1B, E2, E3, y E4), una unidad mayor tardía que es procesada para generar cinco familias de mRNA tardíos (L1-L5) (Pág. 1, Párr. [0004])	Una secuencia codificante de una proteína E1A y/o una proteína E1B (Pág. 2, Fig. 1)
BA comprende E2B-L1-L2-L3-L4-E2A;		Las secuencias codificantes para L1-L2-L3 unidas a las secuencia codificantes para E2-L4 unidas a (Pág. 2, Fig. 1)
B ₂ Es un enlace o comprende E3;		Una secuencia codificante para proteína E3 mutante o suprimida unida a (Pág. 2, Fig. 1)
B _B comprende L5;		Una secuencia codificante para una proteína L5 unida a (Pág. 2, Fig. 1)
B ₃ es un enlace o comprende E4; en donde el casete de transgén es está bajo el control de un promotor endógeno seleccionado del grupo que consiste en E4 y promotor posterior principal y en donde el casete de transgén no comprende un transposon de inserción no parcializada.		una secuencia codificante para una proteína E4 o al promotor de la telomerasa (Pág. 2, Fig. 1)
Bx es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, uno o más transgén es o ambos; y	Comprende adicionalmente un gen heterólogo expresado en una célula infectada (Pág. 47, Rev. 12) que expresa una proteína efectora seleccionada de una citoquina, quimioquina, un anticuerpo, enzimas que activan fármacos, y proteínas inmunoregulatorias (Rev., 15).	en donde uno o dos transgenes que expresan una proteína efectora seleccionada de una citoquina, quimioquina, un anticuerpo, enzimas que activan fármacos, y proteínas inmunoregulatorias pueden insertarse en la región E3 (Pág. 0031 y 32)
B _Y comprende un casete de transgén es que comprende un transgén y una secuencia aceptante empalmada.		

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga adenovirus seleccionados de los subgrupos virales B,C, D, E o F que comprenden: una secuencia corta de genoma conocida como repetición terminal invertida (ITR) con genes que codifican funciones específicas, que contienen 5 unidades de transcripción temprana (E1A, E1B, E2, E3, y E4), una unidad mayor tardía que es procesada para generar cinco familias de mRNA tardíos (L1-L5) (Pág. 1, Párr. [0004]) y comprenden adicionalmente un gen heterólogo

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124

expresado en una célula infectada (Pág. 47, Rev. 12) que expresa una proteína efectora seleccionada de una citoquina, quimioquina, un anticuerpo, enzimas que activan fármacos, y proteínas inmunoregulatorias (Pág. 47, Rev., 15), en donde en algunos casos el gen puede incluir moléculas presentadoras del antígeno que comprenden moléculas de MHC clase I que bloquean e inhiben los IFNs, quimioquinas y citoquinas como IL-10, TGF-beta y/o metaloproteasas (Pág. 8, Párr. [0102]), así mismo genes reporteros para realizar el seguimiento de la eficiencia en la infección viral como el gen de la Timidina Kinasa (TK) (Pág. 7, Párr. [0085]).

Adicionalmente el documento D1 se refiere a un adenovirus quimérico que expresa genes terapéuticos, el cual ha sido diseñado a partir de la estructura del adenovirus ColoAd1 en donde las regiones E1, E3 y E4 se suprimen (Pág. 7, Párr. [0084]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el adenovirus divulgado en el documento D1 consiste en que el adenovirus de la solicitud puede comprender una eliminación de las proteínas E3 y/o E4 y la inserción de casetes transgénicos, secuencias de restricción o secuencias de empalme en dichas regiones.

No es posible establecer un efecto técnico asociado a un adenovirus que comprenda casetes de transgénos, secuencias de restricción o secuencias de empalme en sustitución de las regiones E3 y/o E4, en razón a que no se suministran las secuencias de nucleótidos que caracterizan dichas moléculas, por lo que no es posible precisar la estructura de los adenovirus reivindicados y relacionarla con alguna de las estructuras desarrolladas y evaluadas en los ejemplos del capítulo descriptivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el adenovirus conocido en D1 para obtener un adenovirus alternativo que comprenda un casete de transgénos, secuencias de restricción o secuencias de empalme en reemplazo de las regiones E3 y/o E4.

Sin embargo, adenovirus quiméricos con una secuencia ITR que comprenden una secuencia codificante para: E1A y/o E1B, L1, L2, L3 (Pág. 2, Fig. 1), en la cual pueden insertarse en lugar de la región codificante para E3 uno o dos transgénos que expresan una proteína efectora seleccionada de una citoquina, quimioquina, un anticuerpo, enzimas que activan fármacos, y proteínas inmunoregulatorias (Pág. 4, Párr. [0031-32]), ya habían sido divulgados en el documento D2 que enseña también una composición adenoviral que comprende un primer adenovirus competente para la replicación que comprende un gen que codifica una proteína de muerte adenoviral que es sobre-expresada en células infectadas que comprende un primer ácido nucleico que codifica una proteína terapéutica incluida en un la región E3 donde ha sido eliminado un fragmento de región codificante de la E3 o su gen completo, en donde la composición comprende adicionalmente un segundo adenovirus con un segundo ácido nucleico que codifica una segunda proteína terapéutica (Pág. 22, Rev. 8).

Adicionalmente el documento D2 menciona que los segmentos de ácidos nucleicos empleados pueden ser combinados con otras secuencias de ADN, tales como promotores, señales de poliadenilación, sitios adicionales para enzimas de restricción, sitios de clonaje múltiple, otros segmentos codificantes, por lo que su longitud puede variar considerablemente (Pág. 6, Párr. [0054]) y menciona vectores adenovirales que expresan genes reporteros o citoquinas como IL-12 y resultan en un incremento en la producción de IL-12 en el tumores que contribuye a una mayor eficacia antitumoral (Pág. 4, Párr. [0034]).

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un casete de transgénos o una secuencia de ADN adicional como las señaladas en el documento D2, para modificar el adenovirus del documento D1, llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2, 5, 6, 7 a 14 y 16 a 20 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 7 a 14 y 16 a 20 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 15 consiste en: “*Un adenovirus de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque: (...)*” (Radicado N° 16102124 del 11 de noviembre de 2016).

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

Características esenciales	D1	D3
un adenovirus del grupo B competente con la replicación caracterizado porque que comprende	Adenovirus seleccionado de los subgrupos virales B, C, D, E o F que comprende: (Pág. 1, Párr. [0004])	Adenovirus oncolíticos que comprenden: (Pág. 989, Figura 1)
una secuencia de la fórmula (I): 5'IT -B ₁ -B _A -B ₂ -B _X -B _B -B _Y -B ₃ -3'ITR, donde: B ₁ es un enlace o comprende: E1A, E1B o E1A-E1B; B _A comprende E2B-L1-L2-L3-L4-E2A, B ₂ Es un enlace o comprende E3; B _X es un enlace o una secuencia de ADN que comprende: un sitio de restricción, uno o más transgénos o ambos; B _B comprende L5; B _Y comprende un casete de transgénos que comprende un transgén y una secuencia aceptante empalmada y B ₃ es un enlace o comprende E4; en donde el casete de transgénos está bajo el control de un promotor endógeno seleccionado del grupo que consiste en E4 y promotor posterior principal y en donde el casete de transgénos no comprende un transposon de inserción no parcializada	Una secuencia corta de genoma conocida como repetición terminal invertida (ITR) con genes que codifican funciones específicas Que contiene 5 unidades de transcripción temprana (E1A, E1B, E2, E3, y E4), una unidad mayor tardía que es procesada para generar cinco familias de mRNA tardíos (L1-L5) (Pág. 1, Párr. [0004]) Comprende adicionalmente un gen heterólogo expresado en una célula infectada (Pág. 47, Rev. 12)	Un adenovirus Ad5 que comprende una supresión de los genes E1 y E3 y (Pág. 989, Figura 1)
En donde la proteína codificada por el casete transgénico es un anticuerpo o fragmento vinculante del mismo específico para OX40, ligando de OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, ligando CD40, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS, ligando ICOS, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT, CD160.	En donde el transgén heterólogo expresa una proteína efectora seleccionada de una citoquina, quimioquina, un anticuerpo, enzimas que activan fármacos, y proteínas inmunoregulatorias (Pág. 47, Rev. 15).	Una inserción de un anticuerpo monoclonal específico para CTLA4 en la región del gen E3 suprimido, dando lugar a un adenovirus Ad5/3-D24aCTLA4 (Pág. 989, Figura 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque divulga adenovirus seleccionados de los subgrupos virales B,C, D, E o F que comprenden: una secuencia corta de genoma conocida como repetición terminal invertida (ITR) con genes que codifican funciones

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124

específicas, que contienen 5 unidades de transcripción temprana (E1A, E1B, E2, E3, y E4), una unidad mayor tardía que es procesada para generar cinco familias de mRNA tardíos (L1-L5) (Pág. 1, Párr. [0004]) y comprenden adicionalmente un gen heterólogo expresado en una célula infectada (Pág. 47, Rev. 12) que expresa una proteína efectora seleccionada de una citoquina, quimioquina, un anticuerpo, enzimas que activan fármacos, y proteínas inmunoregulatorias (Pág. 47, Rev., 15), en donde en algunos casos el gen puede incluir moléculas presentadoras del antígeno que comprenden moléculas de MHC clase I que bloquean e inhiben los IFNs, quimioquinas y citoquinas como IL-10, TGF-beta y/o metaloproteasas que generen rotura de la matriz extracelular (Pág. 8, Párr. [0102]), así mismo genes reporteros para realizar el seguimiento de la eficiencia en la infección viral como el gen de la Timidina Kinasa (TK) (Pág. 7, Párr. [0085]).

Adicionalmente el documento D1 se refiere a un adenovirus quimérico para la expresión de genes terapéuticos, el cual ha sido diseñado a partir de la estructura del adenovirus ColoAd1 en donde las regiones E1, E3 y E4 se suprimen (Pág. 7, Párr. [0084]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 15 y el adenovirus divulgado en el documento D1 consiste en que el adenovirus de la solicitud puede comprender una eliminación de las proteínas E3 y/o E4 y la inserción de casetes transgénicos que codifican un anticuerpo o fragmento vinculante del mismo específico para OX40, ligando de OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, ligando CD40, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS, ligando ICOS, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT, CD160.

No es posible establecer un efecto técnico asociado a un adenovirus que comprenda casetes de transgénicos que codifiquen para los anticuerpos como los señalados en sustitución de las regiones E3 y/o E4, en razón a que: (i) no se suministran las secuencias de nucleótidos de dichos casetes transgénicos, por lo que no es posible precisar la estructura de los adenovirus reivindicados y relacionarla con alguna de las estructuras desarrolladas y evaluadas en los ejemplos del capítulo descriptivo, y en razón a que (ii) en el capítulo descriptivo únicamente hay evidencia de los virus identificados por los plásmidos relacionados en la Tabla 1 (Pág. 141-221 del radicado N° 16102124 del 11 de noviembre de 2016), por lo que no existe evidencia del desarrollo de algún adenovirus que codifique un anticuerpo o fragmento vinculante diferente a un anticuerpo anti-CTLA4, anti-PD-L o anti-VGEF.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el adenovirus conocido en D1 para obtener un adenovirus alternativo que comprenda un casete de transgénicos que codifique un anticuerpo específico para OX40, ligando de OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, ligando CD40, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS, ligando ICOS, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT, CD160 en reemplazo de las regiones E3 y/o E4.

Sin embargo, Adenovirus oncolíticos derivados de Ad5 que comprenden una supresión de los genes E1/E3 y una inserción de un anticuerpo monoclonal específico para CTLA4 en la región del gen E3 suprimido, dando lugar a un adenovirus Ad5/3-D24aCTLA4 (Pág. 989, Figura 1), ya habían sido divulgados previamente en el documento D3 que enseña la evaluación *in vivo* de la eficacia antitumoral de dicha molécula, demostrando que los adenovirus quiméricos oncolíticos desollados pueden expresar de manera efectiva un transgén que comprende un anticuerpo monoclonal anti-CTLA4 en líneas celulares de cáncer, reteniendo su potencia oncolítica (Pág. 994,

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124

Col. Izq., Párr. [1] o Fig., 2,3 y 4) y generar una estimulación de las células T de pacientes con cáncer avanzado, pero no de las células T de individuos sanos (Pág. 989, Col. Izq., Párr. [2]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un casete de transgénos que codifique un anticuerpo como el del virus Ad5 del documento D3, para modificar el adenovirus del documento D1, llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 15 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20050265973	1, 2, 5, 6 y 7 a 20	Nivel Inventivo
D2	US20080292592	1, 2, 5, 6, 7 a 14 y 16 a 20	Nivel Inventivo
D3	Art 1*	15	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, 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,

Oficio N° 14828

Ref. Expediente N° 16102124



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA.
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (E)

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.

Revisado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.

Aprobado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA.