

Se solicita amablemente tener en cuenta el presente memorial junto con las reivindicaciones del archivo nombrado “Reivindicaciones finales rta.14828” y las evidencias aportadas (Evidencia –Declaración y Evidencias secuencias)

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 16102124

Asunto: Solicitud de patente para: ADENOVIRUS ONCOLÍTICOS ARMADOS
CON GENES HETERÓLOGOS

Solicitante: PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED

Fecha de solicitud: 21 de abril de 2016

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **14828**, notificado por fijación en lista el 13 de octubre de 2017, para lo cual pedí plazo adicional el 19 de diciembre de 2017.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 22 reivindicaciones en el archivo **“Reivindicaciones finales rta.14828”** en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. En la Reivindicación 1 el fragmento: *“no comprende un transposón de inserción no parcializada”* fue reemplazado por *“donde el casete transgénico comprende un gen terapéutico que codifica un material seleccionado del grupo que consiste en una secuencia de RNAi, una proteína, un anticuerpo o fragmento de unión al mismo, una quimiocina, una citosina, un inmunomodulador y una enzima”*. Esta modificación se encuentra sustentada en las líneas 4 a 13 de la página 66 de la descripción presentada antes su despacho.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

2. En la Reivindicación 5 se ha incluido el SEQ ID NO de *la secuencia de entrada de ribosomas interna* y de la secuencia del *péptido 2A con alta eficiencia de auto-escisión*. Esta inclusión fue realizada de acuerdo con las secuencias presentadas en la descripción (Línea 25 pág. 133 a línea 10 pág. 134).

2. En la Reivindicación 6 se ha corregido un error tipográfico en el cuál se hacía referencia a la Reivindicación 5 en plural.

3. En la Reivindicación 15 se eliminaron los términos duplicados: “*CTLA-4, PD-1, PD-L1, PDL2*”.

4. En la Reivindicación 16 se incluyeron los SEQ ID NO para IFN α , IFN γ y TNF α de acuerdo con las secuencias incluidas en la página 134 de la descripción.

5. Se ha eliminado la antigua Reivindicación 23 que hacía referencia a materia no patentable en Colombia.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

Con respecto a la objeción del Examinador en contra del título de la presente solicitud, según la cual este es ambiguo por no referirse a los transgenes incluidos en el genoma viral, se desea poner de presente que el solicitante considera que el título de la invención refleja de manera precisa la materia a la que se refiere la invención y es una generalización razonable de la materia divulgada en la descripción. Teniendo en cuenta lo mencionado no se desea hacer modificaciones en el mismo y se da por superada esta objeción.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de la Reivindicación 1, según la cual esta no es clara ni se encuentra sustentada en la descripción porque reclama *un adenovirus del grupo B el cual se define mediante una secuencia que se representa por una formula estructural*, respetuosamente deseamos manifestar nuestro desacuerdo, ya que

para cualquier persona medianamente versada en la materia se apoyará en la descripción y en el conocimiento común para interpretar las reivindicaciones. En este caso, las secuencias de los componentes enumerados en la Reivindicación 1 son bien conocidas en la técnica a la fecha de presentación. Por ejemplo, todo el genoma del adenovirus Ad11p se conocía en el 2003 y se publicó en Genbank con el número de acceso AF532578 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/AF532578>) Con este número de acceso en el Genbank, cualquier experto en la materia puede obtener fácilmente las secuencias relevantes de los componentes enumerados, tales como E1A, E1B, E2B, L1, L2, L3, L4, E3, L5 y E4.

Teniendo en cuenta las aclaraciones realizadas, no es necesario especificar las secuencias de cada uno de los componentes, porque cualquier persona experta en el área podría entender a cuales secuencias se está haciendo referencia y encontrarlas fácilmente en bases de datos bien conocidas y usadas en el campo técnico relacionado. De esta manera se concluye que las secuencias reclamadas no carecen de claridad y se da por superada esta objeción.

2. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de las Reivindicaciones 2, 5, 6, 10, 13, 15, 16, 17 y 18, según la cual estas no son claras por no definir el adenovirus estructuralmente, deseamos manifestar que las secuencias de los diversos componentes enumerados en estas reivindicaciones, así como las secuencias de los componentes en la Reivindicación 1, están fácilmente disponibles en bases de datos de secuencias de acceso público, como se explicó anteriormente. Para ilustrar esto, el Solicitante desea suministrar como evidencia las listas de secuencias obtenidas de una búsqueda simple en Uniprot.

Teniendo en cuenta las aclaraciones realizadas es claro que no hay ningún requisito para definir las secuencias de nucleótidos en las reivindicaciones o descripción porque las secuencias requeridas ya eran conocidas en la fecha de presentación y podrían ser obtenidas fácilmente por cualquier persona experta en la materia.

3. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de las Reivindicaciones 1, 13, 15, 17 y 18, según la cual estas no se encuentran soportadas en la descripción, se desea poner de presente que la contribución de la presente invención es proporcionar transgenes que puedan ser insertados entre E3 y L5 y/o entre L5 y E4, sin interrumpir la función oncolítica de los adenovirus, y sin afectar su habilidad para replicarse. Para este fin, el inventor ha desarrollado una variedad de adenovirus usando los plásmidos listados en la Tabla 1 de la acción oficial. Así como el Examinador lo señala, los plásmidos en esta lista tienen transgén (es) diferentes que codifican una gama de proteínas diferentes que incluyen IFN γ , IFN α , GFP, luciferasa, anti-VEGF, anti-PD-L1 que se han insertado en la

posición BX y/o posición BY. Además, los presentes inventores han demostrado que el adenovirus puede expresar el transgén dentro de una célula cancerosa, lo que es un logro importante porque esto significa que las proteínas terapéuticas pueden administrarse a través de los virus directamente en los tumores. Teniendo en cuenta los datos y ejemplos de la descripción, la persona experta tendría, por lo tanto, una expectativa razonable de éxito de que otros adenovirus que tienen otros transgenes insertados en las posiciones Bx y/o BY también puedan producirse con éxito y que estos también puedan expresar su transgenes en células cancerosas.

Por tanto, teniendo en cuenta lo anterior, es claro que el Solicitante ha ejemplificado de manera suficiente la invención y la materia reclamada es una generalización razonable de la materia divulgada en la descripción.

IV. EN CUANTO A MATERIA NO PATENTABLE

Con respecto a la objeción del Examinador en contra de la antigua Reivindicación 23 según la cual esta hacía referencia a materia no patentable en Colombia, se desea poner de presente que dicha reivindicación ha sido eliminada. Teniendo en cuenta esta modificación se da por superada esta objeción.

V. EN CUANTO A LA DESCRIPCION

Con respecto a la objeción del Examinador en contra de la descripción, según la cual esta no es clara porque todos sus elementos esenciales no están incluidos en el capítulo reivindicatorio, se desea poner de presente que el Solicitante no está obligado a incluir en las reivindicaciones todas las realizaciones descritas en la descripción. De igual manera, se recuerda una vez más que las reivindicaciones son una generalización razonable de la invención y por tanto se da por superada esta objeción.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó 3 documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento US20050265973 titulado *“Chimeric adenoviruses for use in cancer treatment”* que se relaciona con 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).

2. D2, referido al documento US20080292592 titulado *"Oncolytic Adenovirus Armed with Therapeutic Genes"* que se relaciona con 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).

3. D3, referido al documento titulado *"Targeted cancer immunotherapy with oncolytic adenovirus coding for a fully human monoclonal antibody specific for CTLA-4"*, el cual 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).

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. En primer lugar el Solicitante desea resaltar que de acuerdo con el examen de patentabilidad llevado a cabo por el Examinador, la presente solicitud cumple a cabalidad con el requisito de novedad.

2. Con respecto a la objeción del Examinador en contra del nivel inventivo de la presente invención el Solicitante desea respetuosamente llamar la atención del Examinador sobre la declaración adjunta realizada por experto en el área, el Dr. Terry Hermiston y en la cual se defiende el nivel inventivo de la aplicación.

3. Adicionalmente, se desea poner de presente que la descripción de se refiere a un virus oncolítico de grupo B competente en replicación dotado con un material terapéutico que codifica un gen seleccionado del grupo que consiste en una secuencia de ARNi, un anticuerpo o fragmento de unión del mismo, quimioquinas, citoquinas, inmunomodulador y enzimas, en la posición entre E3 y L5 y/o entre L5 y E4, en donde dicho gen está bajo el control de un promotor endógeno seleccionado entre el promotor tardío principal y el promotor E4.

Con respecto al arte previo citado por el Examinador, D1 es la primera divulgación del virus ColoAd1, que ahora se llama enadenotucirev (EnAd). Simplemente establece que un gen heterólogo puede insertarse en el gen del virus. No enseña una ubicación o cómo lograr esto. Por lo tanto, la invención actualmente reivindicada no es obvia a la luz de D1.

Por otra parte, D2 enseña un adenovirus dotado con genes terapéuticos. Sin embargo, D2 solo enseña que el gen terapéutico debe insertarse dentro de E3, que se elimina parcial o totalmente (Ver Figura 1). D2 no enseña que un transgén pueda ser introducido en ningún otro lugar dentro del genoma del adenovirus. Esto no es lo mismo que el adenovirus reivindicado actualmente que tiene el transgén entre E3 y L5 y / o entre L5 y E4. Por lo tanto, D2 no puede compensar las deficiencias de D1.

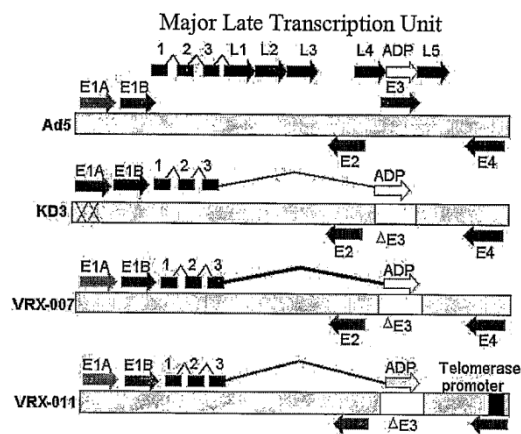


FIG. 1

Figura 1. Figura 1 D2.

D3 por su parte muestra un adenovirus oncolítico armado con CTLA4. Sin embargo, al igual que D2, este documento solo enseña que el transgén que codifica anti-CTLA4 debe insertarse dentro de la región E3 (Ver Figura 2). Por lo tanto, D3 tampoco enseña ni sugiere el adenovirus actualmente reivindicado.

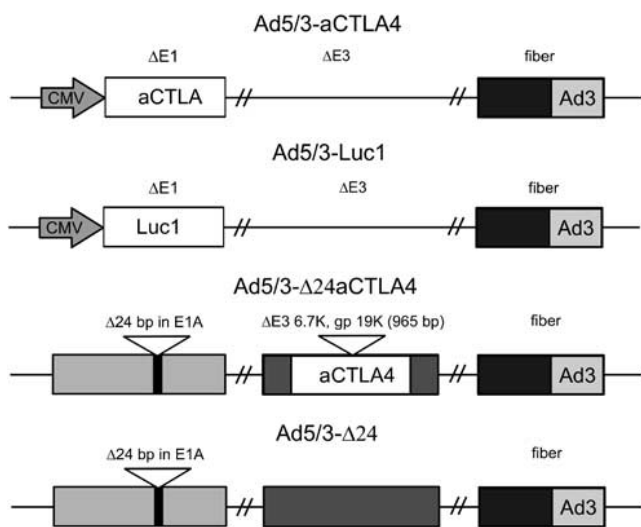


Figura 2. Figura 1 D3

Finalmente, teniendo en cuenta los argumentos y las modificaciones presentadas en el presente memorial, se concluye que los documentos citados como arte previo no anticipan la materia divulgada por la presente invención y tampoco serían suficiente para

que una persona versada en la materia llegara al adenovirus oncolítico reclamado, y se le solicita respetuosamente al Examinador reconozca que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

VIII. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

IX. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **22** reivindicaciones;
2. Evidencia proporcionada por el Solicitante (lista de secuencias obtenidas por una búsqueda simple en Uniprot).
3. Declaración del Dr. Terry Hermiston

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-22739-0841-0001-8
LAG\LAG\ID-299762\WPC22739
No. M-2018-299762\LAG