



P-11035

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16-056.577**

Solicitud de patente a nombre de **CUREVAC AG**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad **CUREVAC AG**, domiciliada en Tubinga, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **2902** notificado por comunicación electrónica el 13 de marzo de 2018 y relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Título

En primer lugar, tomando en consideración lo expuesto por el examinador en el oficio arriba mencionado con relación al título de la presente solicitud, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar el siguiente nuevo título:

“UNA COMPOSICIÓN DE SEIS ARNM, EN DONDE CADA ARNM CODIFICA UN ANTÍGENO DIFERENTE SELECCIONADO DEL GRUPO QUE CONSISTE DE 5T4, SURVIVINA, NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2 Y MUC1, UNA VACUNA Y UN KIT QUE COMPRENDEN LA MISMA”

De esta manera, el nuevo título es lo suficientemente claro, breve y descriptivo para referirse a la solicitud en estudio.

2. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Por otra parte, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, me permito presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 5 reivindicaciones y reemplaza completamente al anteriormente presentado, en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1. Las reivindicaciones 2 a 10, 12 y 16 a 18 anteriormente presentadas fueron eliminadas.

2.2. Las características consideradas como esenciales por el examinador se introdujeron en la reivindicación 1 (específicamente, la materia de las reivindicaciones 4, 7, 8 y 10 anteriormente presentadas).

2.3. La reivindicación 15 anteriormente presentada (que corresponde a la nueva reivindicación 5) se modificó para incluir las características adicionales que también se introdujeron en la reivindicación 1. Además, la nueva reivindicación 5 ahora especifica que los seis ARNm se proporcionan en forma liofilizada en partes separadas, y que el kit comprende, como una parte, solución de Ringer-Lactato como un vehículo líquido (que corresponde a la materia de las reivindicaciones 16 a 18 anteriormente presentadas).

2.4. Las reivindicaciones restantes fueron reenumeradas de acuerdo con lo anterior.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito comentar que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menos cláusulas que el anteriormente presentado.

4. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

Ahora bien, con relación a la claridad y concisión de las reivindicaciones, me permito manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la

totalidad de las objeciones a este respecto, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

4.1. «La reivindicación 1 no es clara ya que se refiere a una composición que no incluye las proporciones de sus componentes. Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe contener todas las características técnicas esenciales que definen el producto reivindicado por lo que la composición debe definirse mediante la estructura de sus componentes y las proporciones de los mismos.»

En cuanto a lo anterior, respetuosamente me permito resaltar que esta objeción se supera en vista de la nueva reivindicación 1, en la cual se han introducido las proporciones de los componentes.

4.2. «La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en el capítulo descriptivo ya que en los ejemplos divulgados solo se refiere el desarrollo y la evaluación de una vacuna de ARNm basada en el antígeno MUC1, en donde dicha secuencia ha sido optimizada con GC (SEQ ID NO: 16) y en donde el ARNm MUC1 se encuentra en complejo con protamina en relación (1:2); la vacuna comprende también ARNm libre que proporciona antígenos, pero no se hace énfasis en que tipos de antígenos son codificados por el ARN libre, por lo que solo se evidencia soporte para una composición de un mRNA SEQ ID NO: 16 en complejo con protamina y ARN libre (Pág. 190, Ej. 1). Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las composiciones o vacunas desarrolladas y evaluadas.»

Con relación a lo anterior, amablemente me permito señalar que esta objeción se supera en vista de la nueva reivindicación 1, en la cual se han introducido las características relacionadas con el complejo con protamina y el ARN libre.

4.3. «La reivindicación 12 no se encuentra sustentada en la divulgación del capítulo descriptivo, ya que se refiere a una composición de seis ARNm que comprende un adyuvante, en donde el adyuvante es seleccionado de cualquier compuesto catiónico o policationico o más específicamente de una gran lista de los mismos; sin embargo, en los ejemplos solo se evidencian el desarrollo de vacunas que comprenden los ARNm SEQ ID NO: 16, ARN libres que codifican antígenos, protamina

y/o solución de lactato de ringer (Pág. 190-200 del radicado N° 16-056577-00000-0000). Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las composiciones desarrolladas y evaluadas de manera que se encuentren debidamente soportadas y sea posible distinguirlas de lo divulgado en el estado de la técnica.»

Frente a lo anterior, me permito indicar que la reivindicación 12 anteriormente presentada fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción a este respecto se supera completamente.

4.4. *«La reivindicación 15 no es clara ya que se refiere a un kit cuya única característica técnica es comprender: la vacuna, la composición y/o los seis ARN mensajeros previamente reivindicados, sin embargo no existen componentes adicionales que soporten el desarrollo de un kit verdadero ya que las tres partes componentes del kit en realidad se refieren al mismo objeto previamente reivindicado o los seis ARN mensajeros. Se recuerda al solicitante que un kit de partes se refiere a una invención que se caracteriza por una serie de componentes que evidencien una interacción directa y necesaria, de la cual pueda establecerse un efecto técnico asociado, por lo que se sugiere encabezar correctamente el objeto reclamado y definirlo por sus características técnicas esenciales.»*

En relación con lo anterior, amablemente me permito expresar que además de incluir las características que también se introdujeron en la reivindicación 1, la nueva reivindicación 5 (que corresponde a la reivindicación 15 anteriormente presentada) ahora especifica que los seis ARNm se proporcionan en forma liofilizada en partes separadas, y que el kit comprende, como una parte, solución de Ringer-Lactato como un vehículo líquido. Por lo tanto, la caracterización del kit reclamado ahora está completa y cumple con los requisitos del examinador. De esta manera, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

En consecuencia, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, que incluye 5 reivindicaciones, cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Descripción

Por otro lado, con respecto a lo mencionado por el examinador en cuanto a que: *«La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla (ó reproducirla), ya que no se adjuntan suficientes*

pruebas técnicas que permitan determinar: (i) el desarrollo de una vacuna de seis ARNm, (...) (ii) no es posible establecer un efecto anti-tumoral para la vacuna, (...). Teniendo en cuenta lo anterior no es posible establecer si el objeto reivindicado es efectivo para el tratamiento del cáncer. Se sugiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias», me permito dirigir su atención a los comentarios abajo en el contexto de la altura inventiva, que también respaldan el hecho de que la invención reclamada se encuentra debidamente respaldada por las enseñanzas de la memoria descriptiva.

6. Nivel inventivo

Finalmente, el examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 18 anteriormente presentadas a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2009046738 (D1) y US20110250225 (D2), de nuevo.

A este respecto, me permito indicar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 establece que: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo no es una comparación del estado del arte y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención analizada, estableciendo que para una persona normalmente versada en la materia dicha invención habría sido evidente a la luz de lo divulgado por el arte previo en el momento de su desarrollo. Considerando esta definición, es deseo del solicitante exponer los siguientes argumentos técnicos que demuestran el nivel inventivo de la invención definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 5.

En conexión con los argumentos presentados en las respuestas anteriores, respetuosamente me permito indicar que la aseveración hecha por el examinador de que la administración de los seis ARNm no conduce a una respuesta inmune es incorrecta. La Figura 2 complementaria (la cual se adjunta de nuevo al presente memorial) muestra los resultados obtenidos en 25 pacientes, todos los cuales recibieron la combinación inventiva de seis ARNm. El diagrama ilustra el número de pacientes, en los que se pudo detectar una respuesta inmune contra un antígeno (8 pacientes), dos antígenos (5 pacientes), tres antígenos (6 pacientes), cuatro antígenos

(1 paciente), cinco antígenos (1 paciente) y todos los seis antígenos (0 pacientes), respectivamente. Por lo tanto, la conclusión correcta de la Figura 2 es que 13 de 25 pacientes (todos los cuales recibieron una combinación de seis ARNm) mostraron una respuesta inmune contra dos o más antígenos (ver columna derecha en el diagrama). Esa circunstancia por sí misma ya proporciona soporte para el concepto inventivo, según el cual la combinación específica de seis ARNm como se define en la nueva reivindicación 1 es capaz de provocar una respuesta inmune contra al menos uno y en la mayoría de los casos dos o más de los antígenos, aumentando por lo tanto la eficacia.

De hecho, también la Figura 3 complementaria (la cual se adjunta de nuevo al presente memorial) confirma ese concepto, los resultados mostrados allí demuestran que al menos en algunos de los pacientes, la combinación inventiva conduce a una reducción en el tamaño del tumor (los valores negativos corresponden al encogimiento del tumor). De acuerdo con estos resultados, también la Figura 4 complementaria (de la cual se adjunta copia al presente memorial) demuestra la eficacia terapéutica de la combinación inventiva de seis ARNm: el diagrama en la Figura 4 complementaria muestra la supervivencia, la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) y la cinética de respuesta en 16 pacientes con NSCLC tratados con la combinación inventiva de seis ARNm en combinación con quimioterapia y radioterapia. Como se ilustra en el diagrama, la mayoría de los pacientes se beneficia significativamente del tratamiento, por lo que se observó una supervivencia libre de progresión y/o una reducción de las lesiones mensurables fuera del campo de radiación. En particular, dos pacientes lograron una respuesta duradera o estabilización de la enfermedad (20 y 27 meses, respectivamente). Se adjuntan al presente memorial versiones a color y en blanco y negro de la Figura 4 complementaria, esta última comprendiendo además los números que indican los meses en el eje x. Los dos pacientes mencionados en particular se ilustran en las filas 1 y 5 en el diagrama.

De esta manera, se demuestran los efectos beneficiosos de la combinación de la invención, en la medida en que no puede haber ninguna duda con respecto al efecto técnico relacionado con la invención. Además, antes de la presente invención, la persona normalmente versada en la materia no podría de ninguna manera prever que la misma combinación tal como se define en las reivindicaciones sería capaz de lograr dicho efecto. En particular, ninguno de los documentos de la técnica anterior citados

proporciona ninguna sugerencia hacia la combinación específica de acuerdo con la invención. En absoluto es concebible, cómo la persona experta podría haber previsto (en vista del enorme número de posibles antígenos candidatos para la terapia del cáncer) la misma combinación tal como se define en las reivindicaciones.

En consecuencia, me permito señalar que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción a este respecto se ve superada, toda vez que no existe motivación alguna para que una persona del oficio normalmente versada en la materia derive de manera obvia la presente invención a partir de dichas anterioridades, demostrándose así que las reivindicaciones 1 a 5 del nuevo capítulo reivindicatorio cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

7. Conclusión

Finalmente, a la luz de las modificaciones al capítulo reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible concluir lo siguiente:

7.1. La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada por la descripción, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

7.2. La presente solicitud es patentable sobre los documentos D1 y D2, de acuerdo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

8. Anexos

8.1. Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 5 reivindicaciones.

8.2. Figuras 2 a 4 complementarias.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

P-11035

Nuevo capítulo reivindicatorio

Julio 27, 2018

REIVINDICACIONES

1. Una composición de seis ARNm, caracterizada porque cada ARNm codifica un antígeno seleccionado del grupo que consiste de 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG), Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5), NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York; CTAG1B), MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1), MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1) y cada ARNm es idéntico a una secuencia de ARN seleccionada entre las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 o 24,

en donde una parte de cada ARNm está complejada con protamina en una relación de 2:1 (p/p) y una parte de cada ARNm está presente en forma libre, y

en donde la relación molar del ARN complejado con respecto al ARN libre es 1:1.

2. La composición de seis ARNm de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la combinación comprende adicionalmente un adyuvante.

3. Una vacuna, caracterizada porque comprende la composición de conformidad con la reivindicación 1 o 2.

4. La vacuna de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la vacuna comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

5. Un kit o kit de partes, caracterizado porque comprende la composición de conformidad con la reivindicación 1 o 2, una vacuna de conformidad con la reivindicación 3 o 4, y/o seis ARNm, en donde cada ARNm codifica un antígeno seleccionado del grupo que consiste de 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG), Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5), NY-ESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York; CTAG1B), MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1), MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1), y en donde cada ARNm es idéntico a una

secuencia de ARN seleccionada entre las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 o 24,

en donde una parte de cada ARNm está complejada con protamina en una relación de 2:1 (p/p) y una parte de cada ARNm está presente en forma libre,

en donde la relación molar del ARN complejado con respecto al ARN libre es 1:1, y

en donde todos los seis ARNm se proporcionan en forma liofilizada en partes separadas y el kit comprende solución de Ringer-Lactato como un vehículo líquido para solubilizar el ARNm.

Figura 2 complementaria

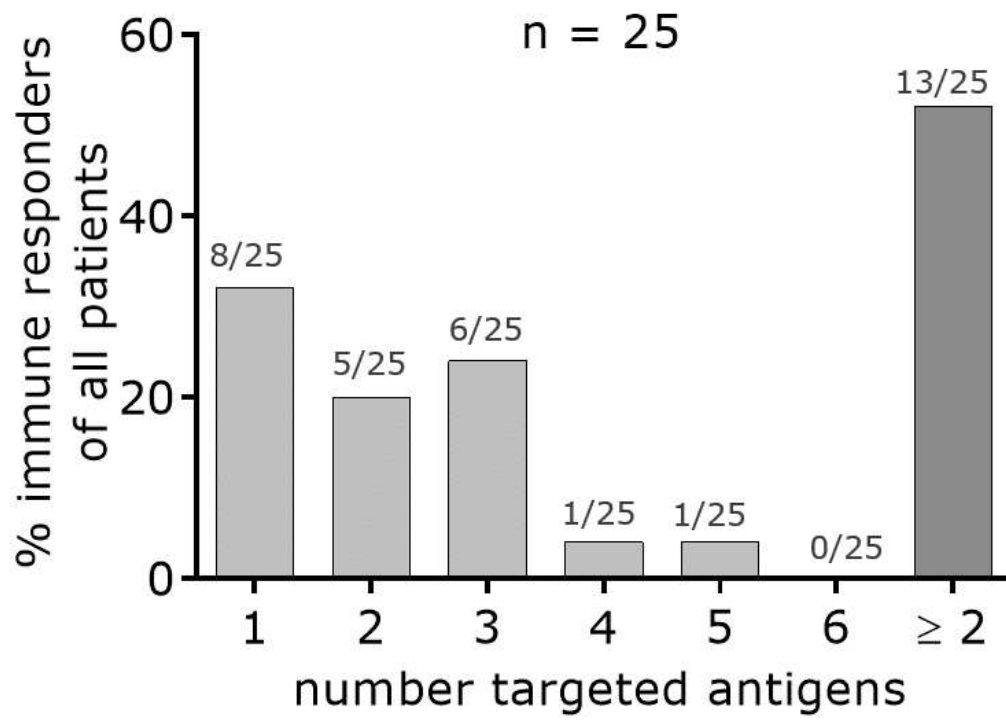


Figura 3 complementaria

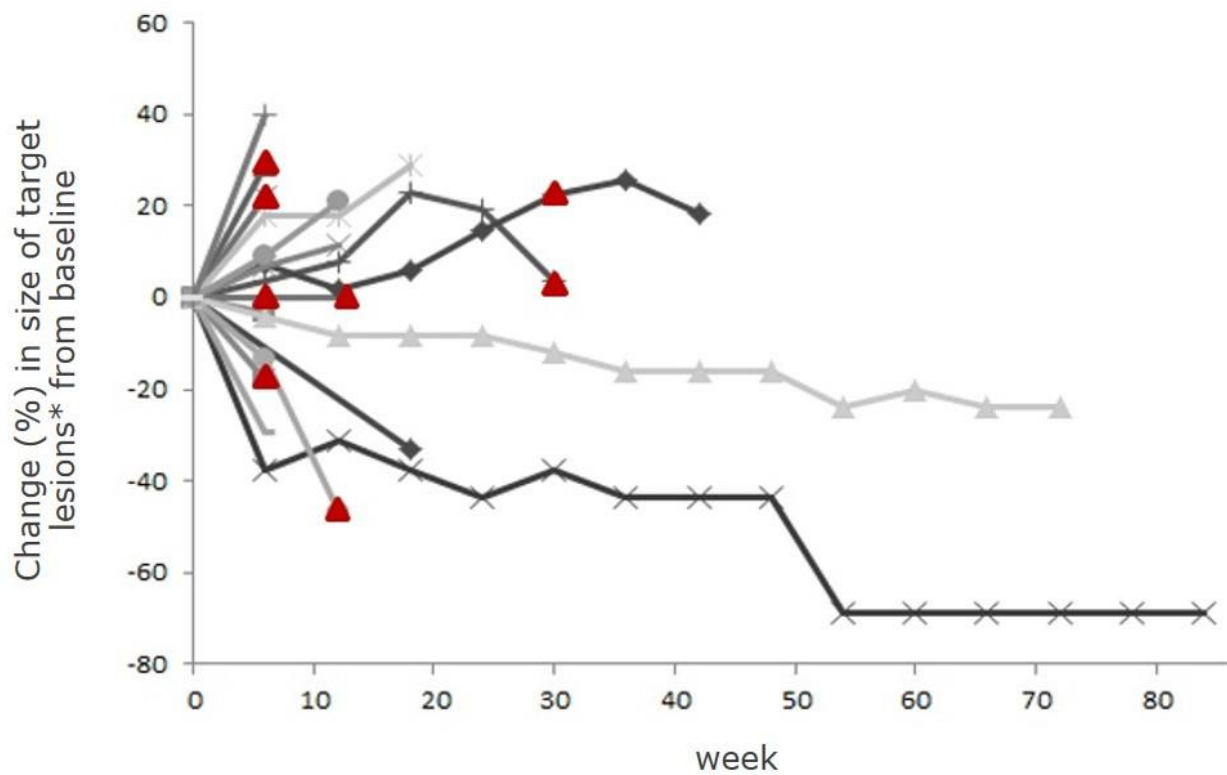


Figura 4 complementaria (versión a color)

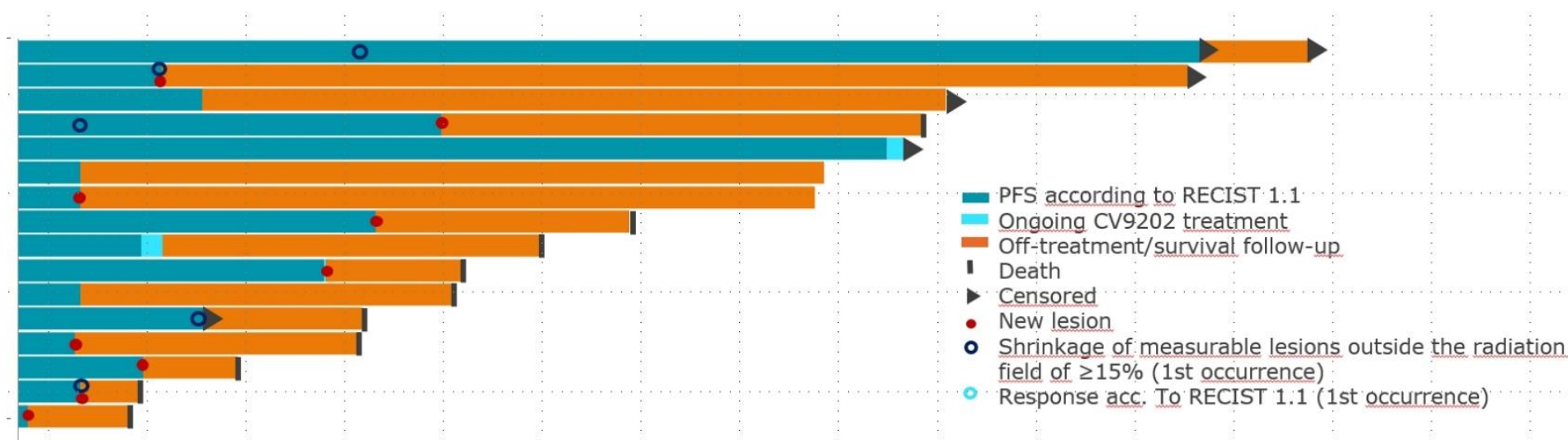


Figura 4 complementaria (versión blanco y negro)

