

P-11347

Nuevo capítulo reivindicatorio

Agosto 9, 2018

REIVINDICACIONES

1. Un virus vaccinia oncolítico que comprende un ácido nucleico que codifica un adaptador que contiene un dominio Toll/IL-1R que induce la proteína IFN- β (TRIF) o un dominio funcional del mismo.
2. El virus vaccinia oncolítico de la reivindicación 1, que comprende además una supresión C12L.
3. El virus vaccinia oncolítico de la reivindicación 1 o 2, que comprende además una envoltura con glicosilación reducida en relación con un virus no modificado.
4. El virus vaccinia oncolítico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el virus oncolítico es timidina quinasa negativo.
5. El virus vaccinia oncolítico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ácido nucleico que codifica TRIF es clonado en el lugar del gen de timidina quinasa.

P-11347

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16-059.814**

Solicitud de patente a nombre de **UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF
THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION**, domiciliada en Pittsburgh, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **3433** notificado por comunicación electrónica el 26 de marzo de 2018 y relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

En primer lugar, 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:

- 1.1.** Las reivindicaciones 3 a 5 y 7 anteriormente presentadas fueron eliminadas.
- 1.2.** Se realizaron algunas modificaciones de redacción al preámbulo de las reivindicaciones y a las reivindicaciones 6, 8 y 9 anteriormente presentadas (que corresponden a las nuevas reivindicaciones 3, 4 y 5, respectivamente), las cuales no alteran el alcance de la materia reclamada previamente.
- 1.3.** Las reivindicaciones restantes y sus dependencias fueron corregidas según 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.

2. 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 menor número de cláusulas que el anteriormente presentado.

3. Unidad de invención

Por otro lado, con respecto a lo señalado por el examinador en cuanto a que: *“La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a grupos inventivos, los cuales representan características técnicas estructurales diferentes. (...)”*, me permito indicar que las reivindicaciones fueron modificadas para dirigirse a un virus vaccinia oncolítico que comprende un ácido nucleico que codifica un adaptador que contiene un dominio Toll/IL-1R que induce la proteína IFN- β (TRIF), la cual es la materia del grupo inventivo 1 identificado por el examinador en su concepto técnico. Asimismo, me permito resaltar que, tal y como se expuso en el numeral 1 del presente memorial, las reivindicaciones 3 a 5 y 7 anteriormente presentadas fueron eliminadas, las cuales contenían la materia de los grupos inventivos 2, 3, 4 y 5 identificados por el examinador el oficio arriba mencionado. Por tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

Sobre este particular, es deseo del solicitante manifestar que esta restricción al capítulo reivindicatorio se realiza únicamente para agilizar el trámite de la presente solicitud y no constituye una aceptación de la objeción planteada por el examinador. Además, el solicitante se reserva el derecho de perseguir la materia eliminada en esta respuesta mediante una o más solicitudes divisionales.

4. Descripción

Ahora bien, con relación a lo mencionado por el examinador en cuanto a que: *“La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa porque no se presenta evidencia*

*con pruebas técnicas para el desarrollo de las diferentes modalidades de la invención reclamadas por la solicitante. (...)”, amablemente me permito destacar que, como se mencionó anteriormente, el nuevo capítulo reivindicatorio se dirige a virus oncolíticos que comprenden un ácido nucleico que codifica una proteína TRIF. Además, las reivindicaciones dependientes en el nuevo capítulo reivindicatorio están dirigidas a virus oncolíticos que pueden incluir además una supresión C12L (nueva reivindicación 2), una supresión en el gen de timidina quinasa (*tk*) (nueva reivindicación 4) o una envoltura con glicosilación reducida (nueva reivindicación 3); materia que cuenta con suficiente soporte en la descripción de la presente solicitud.*

En particular, y como el examinador reconoce, la descripción revela la “producción del virus vaccinia UPCI-1812”. La divulgación de la generación de UPCI-1812 en la descripción proporciona soporte para al menos un virus vaccinia oncolítico que incluye una supresión C12L y un ácido nucleico que codifica TRIF. Véase el Ejemplo 5 y la Figura 12 de la descripción de la presente solicitud. El virus vaccinia UPCI-1812 también proporciona soporte para un virus vaccinia oncolítico que incluye una supresión C12L, un ácido nucleico que codifica TRIF y una envoltura viral que tiene glicosilación reducida.

Además, la memoria descriptiva describe la generación de un virus vaccinia oncolítico que comprende un ácido nucleico que codifica TRIF y además incluye una supresión en el gen *tk*. Véase el Ejemplo 3 de la misma. Asimismo, la descripción describe la generación de un virus vaccinia oncolítico que incluye un ácido nucleico que codifica TRIF y tiene una envoltura viral que tiene glicosilación reducida. Véase el Ejemplo 4 de la misma.

Por todo lo anterior, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

5. Nivel inventivo

Por otra parte, el examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1, 6, 8 y 9 anteriormente presentadas (que corresponden a las nuevas reivindicaciones 1 y 3 a 5, respectivamente) a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos US 2012/0276053 (D3) y Wan et al., Veterinary Immunology and Immunopathology 137:47-53 (2010) (D5).

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, me permito exponer los siguientes argumentos técnicos que demuestran el nivel inventivo de la invención definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 5.

Como cuestión preliminar, el solicitante resalta que el examinador no objetó la reivindicación 2 sobre la base de una falta de nivel inventivo, confirmando así indirectamente la altura inventiva de la reivindicación 2.

Ahora bien, en respuesta a las afirmaciones que el examinador realizó en el oficio arriba mencionado, respetuosamente me permito manifestar que una persona normalmente versada en la materia no se vería motivada a combinar D3 y D5 para llegar a la invención reclamada, al menos por las siguientes razones:

5.1. No hay motivación para combinar D3 y D5 porque el adyuvante de TRIF de D5 aumentó la generación de anticuerpos neutralizantes antivirales

5.1.1. D5 muestra un aumento en la respuesta inmune contra el virus, cuando se administra TRIF como un adyuvante de una vacuna de ADN

D5 enseña que el uso de TRIF como adyuvante, cuando se administra junto con una vacuna de ADN, promueve una respuesta inmune contra un virus (virus de la peste porcina clásica (CSFV, por sus siglas en inglés)), conduciendo a la eliminación viral acelerada del huésped vacunado. Específicamente, el efecto terapéutico pretendido por el uso de TRIF como un adyuvante en D5 es aumentar la respuesta inmune contra el virus ***para promover la erradicación del virus***. Véase D5 en las Figuras 2 y 4. Por

ejemplo, D5 divulga datos *in vivo* que demuestran que en cerdos que se vacunaron usando TRIF como adyuvante, después de un desafío viral, se encontraron niveles altos de anticuerpos neutralizantes antiviral en los sueros. Como se indica a continuación:

En comparación con los cerdos inoculados con pcDNA 3.1, ***se detectaron niveles altos de anticuerpos anti-E2 IgG y de neutralización de CSFV*** en los sueros de todos los cerdos vacunados los días 4, 8, 12 p.c. (Énfasis añadido). *D5 en la página 50, columna de la derecha.*

De hecho, como se ve en la Tabla 1 de D5, en los días posteriores a la exposición viral, el título de anticuerpos neutralizantes contra el virus siguió aumentando constantemente cuando un huésped se inmunizó con vacuna más adyuvante de TRIF.

D5 divulga además que ***la eliminación viral se aceleró*** debido a la administración conjunta de TRIF y afirma:

En el grupo de adyuvante, la viremia no puede detectarse en los tres cerdos coinmunizados con pcDNA/E2 + pRK-TRIF en el 12° día p.c., lo que sugiere que la ***administración conjunta de la vacuna de ADN pcDNA/E2 con pRK-TRIF podría acelerar la eliminación viral o reducir la carga de virus*** en cerdos. (Énfasis añadido). *D5 en la página 52, columna de la derecha.*

5.1.2. El efecto terapéutico del virus oncolítico se vería disminuido debido a los anticuerpos neutralizantes antiviral oncolítico, generados cuando se usa TRIF como un adyuvante, como se enseña en D5

La eliminación de un virus oncolítico del sistema antes de la infección exitosa de las células tumorales reduciría el valor terapéutico de los virus. Sin infección de las células tumorales, los efectos oncolíticos del virus se verían afectados adversamente.

5.1.3. Una persona normalmente versada en la materia no habría combinado el adyuvante de TRIF de D5 con el virus oncolítico de D3

Como se discutió anteriormente, la activación de la respuesta inmune humoral y la generación de anticuerpos neutralizantes tras la administración de un virus oncolítico pueden prevenir o disminuir significativamente el valor terapéutico del virus oncolítico eliminando el virus del sistema antes de la infección exitosa de las células tumorales. En consecuencia, no había ninguna motivación para combinar el adyuvante de TRIF de D5 con el virus oncolítico de D3 porque eso habría resultado en la eliminación prematura del virus de D3 del huésped, antes de que el virus oncolítico pudiera ejercer su efecto oncolítico. Más bien, D5 habría alejado a la persona normalmente versada en la materia de incorporar un ácido nucleico de TRIF en un virus oncolítico (por ejemplo, el virus oncolítico de D3) debido a los resultados que demuestran una mayor producción de anticuerpos neutralizantes antiviral oncolítico.

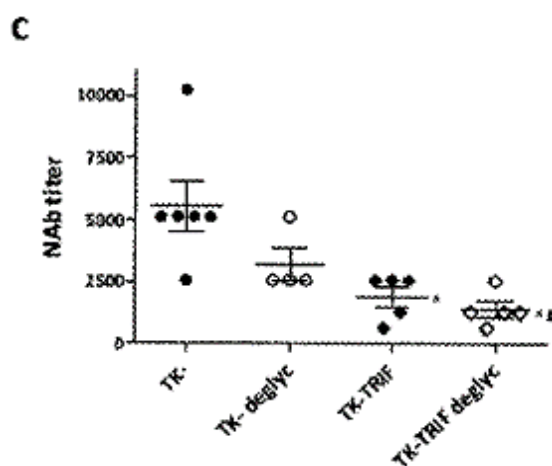
5.2. No hay motivación para combinar D3 y D5 porque la respuesta inmune mejorada por el adyuvante de TRIF de D5 es específica para un antígeno viral (E2) que no es expresado por las células tumorales

Además, una persona normalmente versada en la materia habría entendido que el uso de TRIF como adyuvante mejora la respuesta inmune inducida por una vacuna de ADN que se dirige al antígeno viral E2 expresado por CSFV. Véase, por ejemplo, D5 en el Resumen, página 49 (3.2). Es importante considerar que los virus oncolíticos de D3 no son vacunas de ADN y no se dirigen a antígenos virales. En cambio, los virus oncolíticos se dirigen a células tumorales que no expresan antígenos virales. Por lo tanto, el prerrequisito para la mejora de la respuesta inmune basada en TRIF, que se muestra en D5, no se satisface con el virus oncolítico D3. Por lo tanto, una persona experta que lea D5 no tendría motivación de que expresando TRIF del virus oncolítico de D3 potenciaría la respuesta inmune del virus oncolítico contra su objetivo, es decir, las células tumorales. Esto proporciona una razón adicional por la cual un experto en la técnica no habría combinado D3 y D5.

5.3. La descripción proporciona resultados inesperados que demuestran la producción reducida de anticuerpos neutralizantes antivirales por el virus oncolítico que comprende ácido nucleico para codificar TRIF

Incluso si se combinaran D3 y D5, como sugiere el examinador, una persona normalmente versada en la materia confiando en D5 habría esperado que la inclusión de una secuencia de ácido nucleico que codifica TRIF en el virus oncolítico aumentaría la cantidad de anticuerpos neutralizantes contra el virus.

En contraste, la memoria descriptiva describe que el virus oncolítico de las reivindicaciones de la presente solicitud, que comprende un ácido nucleico que codifica TRIF, da como resultado resultados sorprendentes, inesperados y superiores. En particular, la presente solicitud revela que la administración de un virus vaccinia oncolítico que comprende un ácido nucleico que codifica TRIF produce significativamente menos anticuerpos neutralizantes contra el virus oncolítico en comparación con los ratones inyectados con un virus vaccinia oncolítico que no incluye un ácido nucleico que codifica TRIF. Véase la Figura 11C y la página 79, líneas 20 a 26, de la descripción de la presente solicitud, proporcionadas abajo. Véase también Rojas et al., Cell Reports 15:264-273 (2016), el cual es un artículo del inventor que muestra los beneficios terapéuticos significativos de un virus vaccinia oncolítico que comprende un ácido nucleico que codifica TRIF en el tratamiento del cáncer.



La figura 11C mostró que la cantidad de anticuerpo neutralizante es mayor en los ratones C57BL/6 de tipo silvestre infectados con TK- en comparación a ratones infectados con TK-TRIF, TK-deglyc o TKTRIF-deglyc. Los ratones infectados con TK-TRIF deglyc mostraron la

reducción mayor en la cantidad de anticuerpo neutralizante en el suero.

Figura 11C y la página 79, líneas 20 a 26, de la descripción de la presente solicitud.

Como se explicó anteriormente, una persona normalmente versada en la materia que lea D5 no habría esperado que TRIF condujera a la disminución de anticuerpos neutralizantes antiviral oncolítico al menos porque D5 muestra un aumento constante en anticuerpos neutralizantes antiviral cuando se administra TRIF como un adyuvante de la vacuna de ADN de D5. Véase D5 en la Tabla 1.

En consecuencia, me permito señalar que los documentos D3 y D5 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 normalmente versada en la materia derive de manera obvia la presente invención a partir de dichas anterioridades, la cual cuenta además con un efecto técnico mejorado y sorprendente. De esta manera, me permito manifestar 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.

6. Conclusiones

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

6.1. 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.

6.2. La materia reclamada en la presente solicitud corresponde a un único concepto inventivo común, cumpliéndose así con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486/00.

6.3. La presente solicitud es patentable sobre los documentos D3 y D5, 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.

7. Anexos

7.1. Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 5 reivindicaciones.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

P-11347

Nuevo capítulo reivindicatorio

Agosto 9, 2018

REIVINDICACIONES

1. Un virus vaccinia oncolítico que comprende un ácido nucleico que codifica un adaptador que contiene un dominio Toll/IL-1R que induce la proteína IFN- β (TRIF) o un dominio funcional del mismo.
2. El virus vaccinia oncolítico de la reivindicación 1, que comprende además una supresión C12L.
3. El virus vaccinia oncolítico de la reivindicación 1 o 2, que comprende además una envoltura con glicosilación reducida en relación con un virus no modificado.
4. El virus vaccinia oncolítico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el virus oncolítico es timidina quinasa negativo.
5. El virus vaccinia oncolítico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ácido nucleico que codifica TRIF es clonado en el lugar del gen de timidina quinasa.