

P-2018/16210

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0013738**Solicitud de patente a nombre de **NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
TOTTORI UNIVERSITY, y ASTELLAS PHARMA INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de las sociedades NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOTTORI UNIVERSITY, y ASTELLAS PHARMA INC., domiciliadas en Japón, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **6182** notificado electrónicamente el 29 de mayo de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de diecisiete (17) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron se ha modificado la reivindicación 2 para especificar que la composición farmacéutica reclamada se selecciona de los dos elementos: i) un virus vaccinia modificado que comprende un polinucleótido que codifica para la IL-12 humana de SEQ ID NO:7 y ii) un virus vaccinia modificado que comprende un polinucleótido que codifica para la IL-7 humana de SEQ ID NO:8.

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 de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de las reivindicaciones

Indica el examinador que reivindicación 2 no es clara debido a que se menciona que "una composición farmacéutica que comprende un virus vaccinia modificado que comprende un polinucleótido que codifica para la IL-12 humana de SEQ ID NO:7 en combinación con una composición farmacéutica que comprende un virus vaccinia modificado que comprende un polinucleótido que codifica para la IL-7 humana de SEQ ID NO:8". Sin embargo, una composición no puede estar compuesta por una composición.

A fin de superar la objeción, se han realizado las correcciones correspondientes. Específicamente, se ha indicado que se ha modificado la reivindicación 2 para especificar que la composición farmacéutica reclamada se selecciona de los dos elementos: i) un virus vaccinia modificado que comprende un polinucleótido que codifica para la IL-12 humana de SEQ ID NO:7 y ii) un virus vaccinia modificado que comprende un polinucleótido que codifica para la IL-7 humana de SEQ ID NO:8.

En vista de lo anterior, es posible afirmar que el pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad es claro y conciso, cumpliendo con las disposiciones establecidas en el Artículo 30 de la Decisión 486.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un igual número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

4. Nivel inventivo

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del pliego reivindicatorio a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos WO2015/150809 (D1) y WO2015/076422 (D2).

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 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 de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Específicamente, el examinador indica que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 y cuya diferencia consiste en que el virus reclamado en la solicitud comprende además un polinucleótido que codifica para IL-7, diferencia que proporciona un efecto citolítico sobre varias células cancerosas humanas (Ejemplo 3). Sin embargo, afirma el examinador que el incluir un polinucleótido que codifica IL-7 para generar un efecto citolítico en células cancerosas, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un virus vaccinia (abstract) que contiene polinucleótidos que codifican para interleucina 7 (IL-7) (Pág. 10, Párr. 3) y para interleucina 12 (IL-12) (Pág. 10, Párr. 3) que tiene efecto citotóxico sobre células cancerosas o de inmunoestimulación. Además, el virus carece de VGF y O1L. Es por ello que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un polinucleótido que codifica IL-7 del documento D2 en el virus vaccina de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

A este respecto me permito manifestar que la presente invención reclama:

Un virus vaccinia modificado que comprende los siguientes elementos (1) y (2):

- (1) un polinucleótido que codifica para la interleucina 7 (IL-7) humana de SEQ ID NO:8; y*
- (2) un polinucleótido que codifica para la interleucina 12 (IL-12) humana de SEQ ID NO:7.*

La invención ejerce un efecto inesperado y significativo que no podría esperarse en la fecha de presentación de la solicitud en los IL-7 e IL-12 a un virus vaccinia oncolítico (VV oncolítico), como se muestra en el presente Ejemplo.

En particular, el Ejemplo 7 demuestra que el VV que transporta IL-7 e IL-12 no logra una respuesta completa (CR), mientras que el VV reivindicado que transporta IL-7 e IL-12 realmente logra CR (ver Tablas 4- 1 y 4-2). Por tanto, se demuestra que un VV puede lograr CR solo cuando porta tanto IL-7 como IL-12 al administrarse a un sujeto.

Además, en el sujeto al que se le ha administrado el VV reivindicado, se ha estimulado la inmunidad adquirida contra las células tumorales (véanse las Tablas 5-1 y 5-2).

Cabe señalar que estos efectos técnicos de la presente invención fueron un efecto inesperado y significativo más allá de las expectativas de los expertos en la técnica. Como se explica a continuación, los expertos en la técnica no llegarían a un VV oncolítico que lleve tanto IL-7 como IL-12.

D1 describe un VV oncolítico que tiene un gen N1L inactivado. D1 ejemplifica muchos polipéptidos que codifican polipéptidos exógenos que pueden construirse en el VV, incluyendo citocinas y similares (véanse las reivindicaciones 5-6, 15-16, 21 y 25-26). Las citocinas ejemplificadas incluyen IL-7 e IL-12 entre muchas otras citocinas (ver líneas 9 a 13 en la página 4). Lo que se describe en el Ejemplo es usar un polipéptido fluorescente o usar únicamente mGM-CSF, IL-12 o IL-21 (véanse los Ejemplos 12 a 14, que describen VVL15N1L-mGM-CSF, VVL15N1L-mIL12, VVL15N1L-hIL12, VV-ΔTkΔN1L-mIL21 y VV-ΔTkΔN1L-hIL21). El documento D1 de ninguna manera enseña o sugiere un VV que comprende una combinación de más de un gen que codifica una citocina, y mucho menos una combinación específica de IL-7 e IL-12.

Por su parte, el documento D2 describe un virus vaccinia recombinante dependiente de proteína quinasa activada por mitógenos que carece de un factor de crecimiento del virus vaccinia (VGF) y función O1L. D2 enseña que el VV puede comprender un gen exógeno, como genes marcadores, y genes terapéuticos que codifican productos génicos que tienen citotoxicidad, efecto inmunoestimulador y efecto inmunosupresor, que incluye IL-7 e IL-12 (ver líneas 5 a 10 y 18 a 23 en la página 10). El Ejemplo simplemente describe un VV que lleva genes creadores tales como GFP, DsRed y luciferasa (ver Figura 2A a 2D). El documento D2 de ninguna manera enseña o sugiere un VV que comprende una combinación de más de un gen que codifica genes terapéuticos, y mucho menos una combinación específica de IL-7 e IL-12.

Como se demuestra en los presentes Ejemplos, un virus vaccinia oncolítico muestra una actividad oncolítica al proliferar específicamente en células tumorales humanas, y permite que el VV logre una respuesta completa (RC) solo en presencia de IL-7 e IL-12. Como se explica a continuación, los expertos en la técnica no llegarían fácilmente a la presente invención.

De acuerdo con la Acción de la Oficina, el examinador alega que era obvio usarlo en una combinación de IL-12 descrita en D1 e IL-7 descrita en D2, porque IL-7 e IL-12 se enumeran como una citoquina para combinarse con un virus vaccinia en D2. Sin embargo, los expertos en la técnica no llegarían a que la presente invención requiera IL-7 e IL-12 transportadas por un virus vaccinia oncolítico.

En la descripción de la presente solicitud, se evidencia que la invención se logró al descubrir que un virus vaccinia oncolítico muestra un efecto antitumoral significativo cuando se carga un polinucleótido que codifica IL-7 y un polinucleótido que codifica IL-12 durante un curso de experimentos cuidadosos e intensivos. Es importante destacar que, en la fecha de presentación de la solicitud, se sabía que un virus vaccinia oncolítico debería modificarse considerando la interacción entre la actividad oncolítica y la respuesta inmune contra el VV. Por tanto, incluso si los expertos en la técnica hubieran intentado mejorar el efecto antitumoral del VV, los expertos en la técnica habrían considerado la interacción entre la actividad oncolítica y la respuesta inmune contra el VV. Como se explicó anteriormente, el presente VV ejerce un efecto antitumoral al proliferar específicamente en las células tumorales para destruir las células tumorales. Sin embargo, el VV es un invasor exógeno a la vista del cuerpo animal y, por lo tanto, será eliminado por una respuesta inmune en el cuerpo, lo que puede resultar en una reducción del efecto antitumoral. En particular, Shen and Nemunaitis, Molecular Therapy, 2005, que se describe en el párrafo [0005] en la descripción de la presente solicitud, indica:

"La interacción entre el VV y la reacción inmune del huésped es uno de los aspectos más importantes en las terapias contra el cáncer mediadas por vectores de vaccinia, especialmente cuando se trata de inmunoterapias y viroterapias contra el cáncer (virus oncolítico). Una reacción inmune rápida y fuerte puede eliminar el virus prematuramente, reduciendo así la efectividad de la terapia".

Shen and Nemunaitis, Molecular Therapy, 2005, Vol 11, No. 2. p180-195

Sección "Interacción VV-Host"

El tercer párrafo en la columna de la izquierda en la página 183

"La interacción entre el VV y la reacción inmune del huésped es uno de los temas más importantes en las terapias contra el cáncer mediadas por vectores vaccinia, especialmente cuando se trata de inmunoterapias y viroterapias (virus oncolíticos) contra el cáncer. Una reacción inmune rápida y fuerte puede eliminar el virus prematuramente, reduciendo así la efectividad de la terapia. Por otro

lado, una respuesta inmune local vigorosa generada contra las células tumorales infectadas por virus puede preparar al sistema inmune para reconocer las células tumorales y/o los antígenos asociados con el tumor. Esta inmunidad puede contribuir a la eliminación tanto del tumor local como de la metástasis sistémica y proporcionar protección contra futuros desafíos. Por tanto, una respuesta inmunitaria fuerte podría servir como enemiga o como aliada de las terapias contra el cáncer mediadas por VV. El extenso panel de genes inmunomoduladores codificados por VV, junto con la gran capacidad de clonación, brinda una oportunidad única para ajustar con precisión y seguridad la respuesta inmune para maximizar la eficacia antitumoral general". (subrayado fuera del texto)

Además, Shen and Nemunaitis, Molecular Therapy, 2005 sugiere que se esperaría que la expresión de citocinas de un VV exacerbe este problema (es decir, aclaramiento), como se demostró con IL-2 y TNF-alfa.

Shen and Nemunaitis, Molecular Therapy, 2005, Vol 11, No. 2. p180-195

Sección "VV oncolíticos armados"

El tercer párrafo de la columna de la izquierda a la columna de la derecha en la página 190

"Es probable que la expresión de una molécula inmunoestimuladora (como una citoquina capaz de impulsar una respuesta inmune Th1/Tc1) de la vacuna pueda aumentar significativamente cualquier respuesta inmune antitumoral. Del mismo modo, una fuerte respuesta inmune puede eliminar el virus prematuramente, reduciendo la eficiencia de la replicación viral in vivo. Se esperaría que la expresión de citocinas a partir de un vector VV exacerbe este problema, como se demostró con IL-2 [96,154], IL-15 [114,154] y TNF- α [172]. Aunque está claro que la expresión de moléculas inmunoestimuladoras disminuye la replicación in vivo y las propiedades oncolíticas del virus, parece que las capacidades inmunoestimuladoras no se reducen [63,64,161]. Por tanto, la eficacia antitumoral global de los VV oncolíticos que expresan genes inmunoestimuladores está determinada por la ganancia en la respuesta inmune antitumoral y la pérdida en la oncólisis viral directa. Solo las pruebas empíricas nos dirán si las capacidades mejoradas de los espectadores de un VV recombinante de citocinas en particular compensarán la disminución de sus efectos oncolíticos directos".

Como lo demuestran Shen y Nemunaitis, Molecular Therapy, 2005, el efecto antitumoral de un VV oncolítico depende en gran medida del equilibrio entre el efecto antitumoral de la respuesta inmune estimulada por la expresión de las citocinas y la eliminación del VV por la respuesta inmune estimulada. Por lo tanto, nadie puede esperar si una citocina de una combinación de citocinas mejoraría o eliminaría el efecto antitumoral de un virus vaccinia oncolítico sin una cantidad sustancial de experimentos y consideraciones. Por tanto, los expertos en la técnica no llegarían fácilmente a cómo resolver el problema de la invención en las circunstancias en las que la actividad anticancerígena global del VV puede disminuir, y mucho menos la combinación de IL-7 e IL-12.

Además, D1 y D2 de ninguna manera enseñan o sugieren la selección de más de una citocina de la lista. Las citocinas enumeradas en D1 y D2 se enumeran entre muchos de los genes candidatos a ser portados. Además, las citocinas enumeradas en D1 y D2 incluyen tanto citocinas inmunosupresoras como citocinas inmunoestimuladoras. Por lo tanto, los expertos en la técnica no llegarían fácilmente a la combinación específica de IL-7 e IL-12 de la lista.

Como se explicó anteriormente, según el estado de la técnica, los expertos en la técnica considerarían el efecto negativo al estimular un sistema inmunológico de un sujeto a tratar debido a la eliminación del virus vaccinia oncolítico. Por lo tanto, no hay motivación para llegar a la combinación específica de IL-7 e IL-12 en un virus vaccinia oncolítico.

En este sentido, y teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 no enseñan o sugieren estos efectos beneficiosos de la composición reivindicada, es posible afirmar que la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 17 implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada inventiva según las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.

5. Conclusión

Con los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y

- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

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.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por diecisiete (7) reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co