

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES****E.****S.****D.**

REFERENCIA : RESPUESTA OFICIO N° 2481 DE 17 DE FEBRERO DE 2023 - SOLICITUD DE REGISTRO DE PATENTE PCT FASE NACIONAL TITULADA “ADENOVIRUS QUE EXPRESA UN ACTIVADOR BIESPECÍFICO DE LINFOCITOS T ANTI-CD3 Y FAP Y LAS PROTEÍNAS CXCL10, CXCL9 E IFNA”.-
EXPEDIENTE No. NC2020/0001930.
SOLICITANTE: AKAMIS BIO LIMITED [ANTES PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED]

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ mayor de edad, domiciliada en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogada titulada e identificada como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderada de la sociedad **AKAMIS BIO LIMITED [ANTES PSIOXUS THERAPEUTICS LIMITED]**., atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, como resultado del examen de forma realizado con fundamento al artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito presentar respuesta al Oficio de la referencia, bajo los siguientes.

1. SOBRE LA SOLICITUD DE PATENTE.

- 1.1 Esa oficina indica que las reivindicaciones no son claras y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un adenovirus que comprende siete regiones estructurales, es ambigua y no incluye ninguna secuencia biológica; además, la solicitud no ha explorado constructos funcionales que comprendan cualquier número de transgenes de cualquier tipo en dicha

región. Agrega que no se incluye ninguna secuencia biológica que las caracterice estructuralmente. En respuesta, la Solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio, en el que se modificó la reivindicación 1 para eliminar la referencia a los transgenes en la posición Bx. También se modificó la reivindicación 1 para incorporar las limitaciones de las ex reivindicaciones 2, 3, 5, 6 y 7. Estas reivindicaciones se eliminaron en vista de las modificaciones a la reivindicación 1. El fundamento para la nueva reivindicación 2 se puede encontrar en la página 15, línea 23, del documento PCT correspondiente tal como fue publicado. La ex reivindicación 10 (actual reivindicación 6) se modificó para que mencione los SEQ ID NOs. El fundamento para estas enmiendas puede encontrarse a partir de la descripción de las secuencias de la página 33, líneas 2 a 5, del documento PCT correspondiente tal como fue publicado. El resto de las reivindicaciones se reenumeraron y se adaptaron sus dependencias. Esperamos la oportuna aceptación de estas enmiendas en tanto no implican el agregado de materia adicional a la presente solicitud tal como fue originalmente presentada.

- 1.2 Esa oficina indica que revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla. Con relación con este requerimiento, nos permitimos respetuosamente señalar que la reivindicación 1 tal como se encuentra modificada con la presente es clara y completa y se encuentra suficientemente descrita en la descripción original para que una persona del oficio de nivel medio pueda ejecutarla. En respuesta a dichas objeciones, la definición de Bx en la reivindicación 1 se modificó para eliminar la referencia a transgenes. Consideramos que, en vista de esta enmienda, se subsanó debidamente la objeción del Examinador respecto a Bx. Además se modificó la reivindicación 1 para que defina los 2 scFV del activador biespecífico de linfocitos T dirigido a FAP mediante sus secuencias de aminoácidos, es decir, anti-CD3 (SEQ ID NO:5) y anti-FAP (SEQ ID NO: 9). Los 3 transgenes restantes también fueron definidos por sus secuencias de aminoácidos. Por lo tanto, los 4 transgenes en la región By están definidos por sus secuencias. Nos permitimos respetuosamente señalar que la reivindicación 1 tal como se modifica en la presente respuesta constituye una generalización razonable de los ejemplos de realización y se encuentra completamente sustentada. Las ex

reivindicaciones 2 y 3 fueron eliminadas, con lo cual las objeciones sobre ellas quedarían sin efecto. La ex reivindicación 4 (actual reivindicación 3) menciona la secuencia completa del activador biespecífico dirigido a FAP, es decir, las SEQ ID NO: 75 y 76 incluyen las secuencias del scFv anti-FAP y el scFv anti-CD3. La ex reivindicación 10 (actual reivindicación 6) se modificó para que mencione las secuencias de aminoácidos. En consecuencia, se solicita amablemente al Sr. Examinador que retire las objeciones al sustento en la descripción y a la claridad en vista de las modificaciones mencionadas anteriormente.

- 1.3 Con lo anterior esperamos haber cumplido con los requerimientos de forma exigidos por este despacho en el oficio de la referencia y solicitamos se tengan en cuenta dentro del presente. Es de aclarar que tales correcciones hacen referencia a los requerimientos exigidos por ese despacho y por tanto no pretenden ampliar la materia inicialmente presentada.

2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

- 2.1 Respecto al examen de patentabilidad, el examinador hace referencia a que consultadas las fuentes con que cuenta esa oficina, se encontraron documentos del estado de la técnica que afectan su patentabilidad con base en:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Y. Feng, <i>Molecular Therapy</i> Volume 23, Supplement	"Cancer Associated Fibroblasts-Targeted Oncolytic Virus Results in Enhanced Antitumor Activity in Mouse Model"	01 de mayo de 2015
D2	WO2015155370	"Group B adenovirus modified in the E4orf4 region"	15 de octubre de 2015

En consecuencia, presenta una tabla argumentando las características de patentabilidad y concluye que:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Y. Feng, <i>Molecular Therapy</i> Volume 23, Supplement	1 a 11 y 14 a 17	Nivel inventivo
D2	WO2015155370	1 a 11 y 14 a 17	Nivel inventivo

- 2.2 En respuesta a la objeción al requisito de actividad inventiva, solicitamos respetuosamente al Sr. Examinador que analice y reconsidere en detalle los argumentos previos, que incluimos a continuación para su comodidad:
- 2.2.1 El adenovirus actualmente reivindicado está ejemplificado por el adenovirus NG-641. La memoria descriptiva tal como se presentó originalmente incluye una gran cantidad de datos sobre este virus:
- 2.2.2 La Figura 2 muestra que NG-641 podría replicarse con éxito en líneas de cáncer de pulmón, mama y vejiga. Esto demuestra que la inserción del casete de transgén en NG-641 no impactó negativamente en su capacidad de replicación.
- 2.2.3 La Figura 3 muestra que NG-641 tiene una buena capacidad oncolítica. Esto demuestra que la inserción del casete de transgén en NG-641 no tuvo un impacto negativo en sus propiedades de inactivación del cáncer.
- 2.2.4 Las Figuras 5 a 7 demuestran que los 4 transgenes codificados por el casete de transgén en NG-641 podrían expresarse correctamente y que eran funcionales. Las Figuras 8A a 9 muestran además que los transgenes CXCL10, CXCL9 e IFN α fueron capaces de activar vías relevantes en ensayos de indicadores.
- 2.2.5 Las Figuras 10 y 11 demuestran que NG-641 fue capaz de activar linfocitos T. Nótese que EnAd (que no tiene los 4 casetes de transgen) no fue capaz de activar los linfocitos T (ver también los Ejemplos 2, 3, 4, 5 y 23).
- 2.3 Por lo tanto, los Ejemplos y Figuras demuestran que NG-641 tiene propiedades útiles e inesperadas. En particular, la capacidad de los adenovirus reivindicados en la presente para expresar un activador biespecífico de linfocitos T anti-FAP combina dos mecanismos terapéuticos bastante diferentes, en donde el adenovirus proporciona muerte por lisis de células tumorales que son permisivas a la infección del virus, y el activador biespecífico de linfocitos T anti-FAP dirigido a la activación de linfocitos T tanto para matar las células en el tumor mediante antígeno específico

seleccionado, como para, de manera más amplia, dirigir respuestas inmunitarias antitumorales en el tumor desde los linfocitos T. Esto permite una flexibilidad considerable en el diseño de un enfoque terapéutico, por ejemplo, para administrar citotoxicidad a células asociadas al tumor que son relativamente resistentes a la destrucción viral oncolítica sola. Los otros 3 transgenes CXCL10, CXCL9 e IFN α expresados por NG-641 son citocinas y quimiocinas inmunomoduladoras que mejoran aún más la actividad terapéutica general del adenovirus al mejorar el reclutamiento y la activación de las células inmunitarias.

- 2.4 Por lo tanto, nos permitimos respetuosamente afirmar que el adenovirus actualmente reivindicado que comprende un casete de transgén que codifica un activador biespecífico de células T anti FAP, CXCL10, CXCL9 e IFN α , proporciona un adenovirus alternativo útil que tiene ventajas técnicas sobre los adenovirus del estado de la técnica y justifica una actividad inventiva.
- 2.5 En cuanto al estado de técnica citado, D1 se refiere a un virus vaccinia que codifica un activador biespecífico de células T anti FAP. Se recuerda amablemente al Sr. Examinador que se trata de un virus completamente diferente en comparación con el adenovirus de la reivindicación 1. El experto medio en la materia no puede predecir que un adenovirus pueda expresar con éxito un activador biespecífico de linfocitos T anti FAP funcional basándose en los datos de un virus diferente. Por lo tanto, D1 difiere del virus de la reivindicación 1 en que:
 - 2.5.1 No enseña un adenovirus que comprende un activador biespecífico de células T anti FAP;
 - 2.5.2 No enseña que el adenovirus deba codificar también los transgenes CXCL10, CXCL9 e IFN α ; y 3. No enseña que el casete de transgén debería ubicarse en la posición B γ .
- 2.6 D2 enseña un adenovirus del grupo B que codifica un transgén ubicado en la posición B γ . Sin embargo, contrariamente a los comentarios del Sr. Examinador, no enseña que el adenovirus debería codificar los transgenes CXCL10, CXCL9 e IFN α . La reivindicación 17 menciona una gran lista de posibles transgenes y, por lo tanto, una gran cantidad de posibles combinaciones de transgenes entre las cuales elegir. No hay ninguna

enseñanza ni indicación de que el experto medio en la materia deba elegir exactamente 3 transgenes y no hay una indicación de que estos 3 transgenes deberían ser específicamente CXCL10, CXCL9 e IFN α .

- 2.7 Para el Sr. Examinador solo fue posible arribar a esta combinación específica de transgenes porque tenía conocimiento previo de la invención reivindicada. En otras palabras, el Sr. Examinador está aplicando un indebido análisis ex-post facto, lo cual no está permitido cuando se evalúa el requisito de actividad inventiva.
- 2.8 Por lo tanto, D2 no puede suplir la falta de enseñanzas en D1. En vista de lo anterior, respetuosamente nos permitimos manifestar que el estado de la técnica opuesto simplemente no enseña el adenovirus actualmente reivindicado, ya sea si los documentos se consideran solos o en cualquier combinación.
- 2.9 Para precisar la invención, la materia ha sido restringida con base en el nuevo pliego reivindicatorio presentado en ese despacho bajo pago de tasa por modificación voluntaria con el numero NC2023/0006554. Se solicita respetuosamente al Sr. Examinador que reconozca la actividad inventiva de las reivindicaciones tal como están modificadas en la presente solicitud.
- 2.10 En consecuencia, a la luz de todo lo anterior, me permito solicitar a ese despacho, esta solicitud sea concedida bajo el tenor de las nuevas reivindicaciones, conforme el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Sin embargo, incluso si el examinador lo considera insuficiente en conjunto con las nuevas reivindicaciones que aquí se presenta, la solicitante ruega respetuosamente que se le ofrezca una nueva oportunidad, a través un nuevo Oficio para expresarse sobre cualquier tema en controversia.

3. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 3.1 Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 3.2 En las demás normas concordantes.

4. ANEXOS

- 4.1 NUEVO PLIEGO REIVINDICATORIO.**
- 4.2 MEMORIA DESCRIPTIVA.**
- 4.3 DIBUJOS.**
- 4.4 LISTADO DE SECUENCIAS.**
- 4.5 PAGO DE TASA POR MODIFICACIÓN EN LÍNEA.**

5. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Carrera 58 N° 134-57 - Torre 2 - Oficina 601 de esta ciudad de Bogotá, Colombia.

Señora directora,



ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51.975.664 de Bogotá

T.P. 83823 del C.S.J