

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

Señores
KALIVIR IMMUNOTHERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “VIRUS ONCOLÍTICOS PARA LA EXPRESIÓN MODIFICADA DEL MHC”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2022/026703
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de abril de 2022.
PRIORIDAD: US 63/182,243 30 de abril de 2021.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 9 de octubre de 2024 bajo el número NC2023/0014507, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de composiciones y métodos mejorados para tratar cáncer.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una composición, en donde la composición comprende: un poxvirus oncolítico, en donde el poxvirus oncolítico comprende una modificación del genoma que comprende una delección del gen de una timidina quinasa, en donde la modificación del genoma comprende además un ácido nucleico exógeno que codifica para un inhibidor de MHC I, en donde el inhibidor de MHC I comprende vIRF3, y en donde el vIRF3 comprende la SEQ ID NO: 38.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2023/0014507 presentado el 9 de octubre de 2024.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2023/0014507 presentado el 9 de octubre de 2024, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, dado que, no indica que virus es de vaccinia ni que este está modificado, además, no es claro qué virus codifica para una proteína vIRF3, por lo cual se sugiere el siguiente título: “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN VIRUS ONCOLÍTICO DE VACCINIA RECOMBINANTE QUE COMPRENDE LA DELECIÓN DEL GEN TK Y UNA INSERCIÓN DE UN ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA EL FACTOR REGULADOR DE INTERFERON VIRAL 3 (VIRF3) PARA EL CÁNCER”.

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque menciona *“Una composición, en donde la composición comprende: un poxvirus oncolítico, en donde el poxvirus oncolítico comprende una modificación del genoma que comprende una delección del gen de una timidina quinasa, en donde la modificación del genoma comprende además un ácido nucleico exógeno que codifica para un inhibidor de MHC I, en donde el inhibidor de MHC I comprende vIRF3, y en donde el vIRF3 comprende la SEQ ID NO: 38.”*, pero no menciona las características técnicas esenciales del virus como cuál es el virus que se dónde se modifica, ni cuál es la delección y la región que es eliminada ni menciona cuál ni la posición en la cual se inserta o cuál gen se reemplaza con dicho ADN exógeno. Estas son características técnicas esenciales del virus de la composición y deberían estar incluidas en la reivindicación independiente. Por tanto, se sugiere mencionar todas las características técnicas esenciales del virus como la SEQ ID NO del virus y de los genes modificados en concordancia con lo reclamado en la descripción. Además, un virus oncolítico que comprenden cualquier modificación genómica daría lugar a un sinnúmero de composiciones que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción. Adicionalmente, un ácido nucleico que codifica la proteína Virf3 que comprende la SEQ ID NO: 38, pero de acuerdo con la descripción esta es de ácido nucleico, por lo cual es el ácido nucleico exógeno que codifica dicha proteína. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas mencionando que *“comprende un ácido nucleico exógeno de SEQ ID NO: 38 que codifica para el inhibidor de MHC I vIRF3”*. La reivindicación 1 tampoco es clara y carece de sustento porque menciona *“una modificación del genoma que comprende una delección del gen de una timidina quinasa”*, lo cual podría hacer referencia a la eliminación de un solo nucleótido, pero de acuerdo con la descripción se hace la delección de todo el gen timidina quinasa. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 2 no es clara y carece de sustento porque menciona *“La composición de la reivindicación 1, en donde la modificación del genoma comprende, además: a) una*

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

deleción o deleción funcional de un ácido nucleico endógeno que codifica un inhibidor de MHC II; o b) un ácido nucleico exógeno que resulta en la activación o potenciación de la activación de la presentación de MHC II”, pero no menciona cuál es la deleción y la región que es eliminada ni menciona cuál es la SEQ ID NO del ADN exógeno que resulta en la activación. Estas son características técnicas esenciales del virus que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere mencionar todas las características técnicas esenciales y la SEQ ID NO de la región eliminada y del ácido nucleico que se menciona. Además, cualquier virus que comprende cualquier deleción o cualquier ácido nucleico exógeno daría lugar a un sinnúmero de composiciones que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción. Adicionalmente, la expresión “*que resulta en la activación o potenciación de la activación de la presentación de MHC II*” se refiere únicamente a resultados a alcanzar que no caracterizan el virus, por tanto, se sugiere reemplazar dichos resultados por características técnicas esenciales del virus de acuerdo con lo mencionado en la descripción.

Las reivindicaciones 2 a 4 no son claras porque mencionan la expresión “*deleción funcional*”, la cual no es clara. Se sugiere reemplazar dicha expresión por la SEQ ID NO que se elimina del genoma del virus.

Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras y carecen de sustento porque no se evidencia la obtención de un virus oncolítico que comprenda vIRF3 y además la deleción de A35 o WR158. Además, en la descripción solo se menciona que el virus comprende una deleción de TK y la inserción de un ácido nucleico exógeno que codifica para la proteína vIRF3 sin deleciones en A35 o WR158. Por tanto, se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 5 y 7 no son claras y carecen de sustento porque mencionan “*en donde el ácido nucleico exógeno que causa la activación o activación potenciada de la presentación de MHC II codifica para una proteína seleccionada de:*

a) *una proteína inhibidora de la apoptosis;*
b) *una proteína activadora de la muerte celular necrótica*
c) *una proteína potenciadora de la autofagia*
d) *una asparaginil endopeptidasa;*
e) *un transactivador de clase II*
f) *un interferón-gamma*
g) *un activador del receptor tipo Toll; o*
h) *un activador de la maduración de células dendríticas.” o “de la maduración de células dendríticas, en la que el activador de la maduración de células dendríticas comprende osteopontina, TNF-alfa, o un fragmento funcional o variante de los mismos”,* pero no se evidencia en la descripción virus que comprendan un ácido nucleico que codifique para cualquier proteína de las mencionadas, puesto que, solo se evidencian virus que comprenden el factor regulador del interferón viral 3 vIRF3. Además, tampoco habría sustento para dominios, fragmentos o variantes de los genes mencionados. Por tanto, esto daría lugar a un sinnúmero de virus que no son explorados por el solicitante. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 6 carece de sustento porque no se evidencia el desarrollo de virus que comprenden un ácido nucleico que codifica para la proteína HMGB1. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 8 no es clara y carece de sustento porque menciona “*en donde la proteína codificada por el ácido nucleico exógeno está fusionada a una secuencia de*

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

secreción, un dominio de permeabilización celular o una combinación de los mismos”, pero esto da lugar a un sinnúmero de virus que no son explorados por el solicitante, dado que, no se menciona cuáles son las características de estas secuencias a las que el ácido nucleico, además, no tendría coherencia que el ácido nucleico este fusionado a secuencias de aminoácidos, como el caso de una secuencia de secreción, un dominio de permeabilización celular, tampoco habría sustento en la descripción para dicha materia. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 9 menciona características técnicas esenciales del virus que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir que es un virus de Vaccinia en la reivindicación independiente 1.

Las reivindicaciones 10 y 11 se refieren únicamente a resultados a alcanzar que no caracterizan el virus, puesto que, incluirían no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por las características técnicas esenciales, estructurales y funcionales del virus, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 12 no es clara y carece de sustento porque menciona *“en donde la modificación del genoma comprende además, la mutación o una delección completa o parcial de un gen viral que comprende al menos uno de: A52R, B15R, K7R, A46R, N1L, E3L, K1L, M2L, C16, N2R, B8R, B18R, o VH1 de un virus vaccinia o un dominio funcional o fragmento o variante del mismo, o cualquier combinación de los mismos”,* pero no se evidencia el desarrollo de un virus que comprenda delecciones en al menos uno de los genes mencionados, puesto que, únicamente se evidencia delección en TK. Por tanto, delecciones o mutaciones en uno o más de los genes mencionados o combinación de los mismos darían lugar a un sinnúmero de virus o de composiciones que los comprenden que no son explorados por el solicitante y que no encuentran sustento en la descripción. Tampoco hay sustento para fragmentos, dominios funcionales o variantes de estos genes ni es claro a qué estructura corresponden. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 13 carece de sustento porque menciona *“en la que el virus vaccinia es un virus Vaccinia de la cepa Western Reserve (ATCC VR-1354), una cepa Copenhagen, una cepa IHD, una cepa Wyeth (ATCC VR-325), una cepa NYCBOH, una cepa Tian Tan, una cepa Lister, una cepa Ankara (ATCC VR-1508 o ATTC VR1566), una cepa URSS, o una cepa ACAM2000”* pero no se evidencia que todas estas cepas se usen para desarrollar el virus recombinante reclamado. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 14 no es clara porque menciona *“Una composición farmacéutica que comprende la composición según la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable”,* pero no es claro como una composición comprende otra composición. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 15 a 18 no son claras y carecen de sustento porque no se evidencia el desarrollo de composiciones farmacéuticas que comprendan dichos componentes o excipientes solos o en combinación. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 19 a 21 carecen de sustento porque no se evidencia en la descripción el desarrollo de composiciones farmacéuticas que comprenden además del

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

virus oncolítico, un principio activo adicional, un agente cancerígeno o un virus oncolítico adicional. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

El capítulo reivindicatorio no es claro porque menciona “ácido nucleico exógeno” pero esto podría referirse a cualquier ácido nucleico que no hace parte del virus, aunque en este caso particular, teniendo en cuenta lo divulgado en la descripción, el ácido nucleico que se inserta y que no hace parte del genoma del virus originalmente está caracterizado por su SEQ ID NO y por el gen al que corresponde. Por tanto, se sugiere eliminar la expresión “ácido nucleico exógeno” y mencionar en su lugar las características técnicas esenciales del ácido nucleico.

El capítulo reivindicatorio no es claro porque menciona “ácido nucleico exógeno” pero esto podría referirse a cualquier ácido nucleico que no hace parte del virus, aunque en este caso particular, teniendo en cuenta lo divulgado en la descripción, el ácido nucleico que se inserta y que no hace parte del genoma del virus originalmente está caracterizado por su SEQ ID NO y por el gen al que corresponde. Por tanto, se sugiere eliminar la expresión “ácido nucleico exógeno” y mencionar en su lugar las características técnicas esenciales del ácido nucleico.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

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, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

El capítulo descriptivo no es claro ni suficiente porque no divulga el desarrollo de un virus que comprende la inserción de vIRF3 junto con una delección del genWR158 y una proteína seleccionada de: proteína inhibidora de la apoptosis; una proteína activadora de la muerte celular necrótica, una proteína potenciadora de la autofagia, una asparaginil endopeptidasa; un transactivador de clase II, un interferón-gamma, un activador del receptor tipo Toll; un activador de la maduración de células dendríticas. Por tanto, una persona capacitada no tendría las herramientas suficientes para poder llegar al virus reclamado, pues un virus con las características mencionadas daría lugar a un sinnúmero de virus que no son explorados por el solicitante y, por tanto, de composiciones que no son exploradas por el solicitante. De esta forma, la persona capacitada tendría una carga excesiva de ensayo y error para poder llegar al virus reclamado. Además, no es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier composición que comprenda cualquier virus oncolítico con cualquier modificación del genoma y con cualquier ácido nucleico exógeno que codifique para cualquier inhibidor MHC1. Así las cosas, la persona capacitada no tendría las herramientas suficientes para llegar a la composición con los efectos técnicos. Adicionalmente, en la descripción solamente se evidencia la obtención de un virus

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

Vaccinia que comprende una delección del gen TK y la inserción de un ácido nucleico que codifica vIRF3 como se evidencia en el ejemplo 3.

La descripción no es clara porque menciona “Crystal Violet”, pero esta es una expresión en inglés, que en español corresponde a “cristal violeta”, se sugiere realizar las correcciones respectivas de traducción.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de abril de 2021, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	US2016/0235793	“Immuno-Oncolytic Therapies”	18 de agosto de 2016
D3	Lubyova, B., et al.	“Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus-encoded vIRF-3 stimulates the transcriptional activity of cellular IRF-3 and IRF-7”	27 de febrero de 2004

D2¹ divulga virus vaccinia oncolíticos que han sido modificados para promover la inmunidad antitumoral y/o reducir la inmunidad del huésped y/o la respuesta de anticuerpos contra el virus (Abstract).

D3² divulga una secuencia de ácido nucleico que codifica para la proteína IRF-3 del herpesvirus de sarcoma de Kaposi la cual estimula la actividad transcripcional de IRF-3 y IRF-7 celulares (Abstract).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2023/0014507 del 9 de octubre de 2024) refiere a: “Una composición, en donde la composición comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/fa/3b/9c/c78468e6db5664/US20160235793A1.pdf>
² Lubyova, B., et al. (2004). Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus-encoded vIRF-3 stimulates the transcriptional activity of cellular IRF-3 and IRF-7. *The Journal of biological chemistry*, 279(9), 7643–7654. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14668346/>

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Una composición, en donde la composición comprende:	Una composición que comprende (Párr. [0144]).	Un plásmido que comprende (Pág. 7644, sección - Plasmids and Antibodies).
un poxvirus oncolítico,	Un virus oncolítico Vaccinia que comprende una modificación genómica (Abstract, Reivs. 1 y 2).	Un ácido nucleico que codifica la proteína vIRF3 del herpesvirus del sarcoma de Kaposi (Pág. 7644, sección - Plasmids and Antibodies).
en donde el poxvirus oncolítico comprende una modificación del genoma que comprende una delección del gen de una timidina quinasa,	la modificación comprende una delección del gen de una timidina quinasa, (Párrs. [0087] y [0088], reivs. 5 a 6, 12 y 14 a 18, ejemplo 1).	
en donde la modificación del genoma comprende además un ácido nucleico exógeno que codifica para un inhibidor de MHC I,	y la inserción de un ácido nucleico exógeno de un gen que codifica un inhibidor de MHC I (Reivs. 7 a 9).	
en donde el inhibidor de MHC I comprende vIRF3, y en donde el vIRF3 comprende la SEQ ID NO: 38.	el ácido nucleico exógeno que codifica una proteína con un dominio Toll/IL-1R que induce interferón beta (TRIF), o el antagonista de prostaglandina 15-PGDH (Reivs. 1 a 10)	

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición que comprende un virus oncolítico el cual es timidina negativo, particularmente la cepa Western Reserve de vaccinia, al que se le realiza una delección en el genoma sobre la región TK sobre el grupo que comprende C12L, A34R, B5R, A36R, A56R, B8R, A35R o una mutación que reduce la expresión funcional de IL-18BP, donde el ácido nucleico que codifica para la proteína puede ser eliminado completa o parcialmente (Párrs. [0087] y [0088], reivs. 5 a 6, 12 y 14 a 18, ejemplo 1). Además, el virus comprende una inserción de un ácido nucleico exógeno que codifica un adaptador que contiene el dominio Toll/IL-1R que induce la proteína interferón beta (TRIF) o un dominio funcional de la misma, o donde se incorpora un ácido nucleico que codifica el factor estimulante de granulocitos y macrófagos, o se incorpora un ácido nucleico que codifica un antagonista de prostaglandina E2 como el caso de 15-PGDH (reivs. 7 a 9). La composición que comprende el virus modificado expresando TRIF al ser administrada incrementa la activación de las vías asociadas a TLR y la liberación de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas (fig. 6). Adicionalmente, cuando se incluye una desglicosilación en TK en el virus que expresaba TRIF exógeno se presenta una eficacia antitumoral potente (fig. 11A).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D2, consiste en que el gen exógeno que se inserta en la solicitud tiene la SEQ ID NO: 38 y codifica para vIRF3.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un gen exógeno de SEQ ID NO: 38 que codifica vIRF3 proporcione un composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, una composición un virus oncolítico de vaccinia recombinante que comprende una delección en el genoma en la región del gen TK y una inserción de un ácido nucleico exógeno que codifica un adaptador que contiene el dominio Toll/IL-1R que induce la proteína interferón beta (TRIF) o un dominio funcional de la misma, o donde se incorpora un ácido nucleico que codifica el factor estimulante de granulocitos y macrófagos o se incorpora un ácido nucleico que codifica un antagonista

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

de prostaglandina E2 como el caso de 15-PGDH, donde dicha composición en el caso de TRIF resuelta en la expresión de TRIF con un aumento en la producción de interferón tipo I por los linfocitos a nivel *in vitro* y el aumentó la producción de CTL *in vivo*. Donde ensayos del virus vaccinia recombinante en células tumorales mostraron que las concentraciones de pIKK β , IL-6, IP-10, TNF- α e IFN- β aumentaron significativamente tras la infección con TK-TRIF en comparación con TK- en diferentes líneas de células tumorales en comparación con TK-. En tanto, que en ensayos xenoinjertos subcutáneos de Renca en ratones BALB/c inyectados con una dosis intravenosa única de 1×10^8 PFU por ratón de TK- o TK-TRIF mostró que las concentraciones intratumorales de INF- γ , IL-12, IP-10, TNF- α , IL-1 β , GM-CSF y KC aumentaron significativamente en respuesta a TK-TRIF en comparación con TK- ya había sido previsto en dicho documento - (Párrs. [0087] y [0088], reivs. 5 a 6, 12 y 14 a 18, ejemplo 1, figs. 5 y 6, reivs. 7 a 9). Además, no se evidencia ningún efecto técnico asociado a una composición que comprenda un poxvirus oncolítico que comprende una modificación del genoma que comprende una delección del gen de una timidina quinasa, en donde la modificación del genoma comprende además un ácido nucleico exógeno que codifica para un inhibidor de MHC I, que corresponde a vIRF3, y en donde el vIRF3 comprende la SEQ ID NO: 38.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D2 con el fin de proporcionar otra composición alternativa?

Sin embargo, el incluir una secuencia de ácido nucleico que codifica para una proteína vIRF en un plásmido ya está divulgado en D3 que se refiere a un plásmido que comprende un ácido nucleico que codifica la proteína vIRF3 del herpesvirus del sarcoma de Kaposi (Pág. 7644, sección - Plasmids and Antibodies). Donde dicho plásmido al ser introducido en células BCBL-1 y BC-3 tratadas o no como tratadas con TPA permite la expresión de vIRF-3, y el análisis de los extractos nucleares y citoplasmáticos aislados de las células BCBL-1 ha demostrado que el vIRF-3 está presente tanto en el núcleo como en el citoplasma, mientras que en las células BC-3 la mayoría del vIRF-3 se puede detectar en el núcleo (Pág. 7645, sección - Expression and Localization of the vIRF-3 Protein in PEL Cell Lines; Fig. 1). Además, las células 293 que expresaban constitutivamente IRF-3 se transfectaron con el plásmido que expresaba vIRF-3 marcado con Myc y luego se infectaron con el virus Sendai durante 6 h, muestra que vIRF-3 estimula la activación mediada por IRF-3 e IRF-7 de los genes de interferón tipo I (IFNA e IFNB) y la síntesis de interferones tipo I biológicamente activos en células B infectadas (Abstract, Págs. 7651 – 7652, sección - Enhancement of IRF-3- and IRF-7 Transcriptional Activity by vIRF-3, Fig. 8).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un ácido nucleico que codifica la proteína vIRF-3 del herpesvirus del sarcoma de Kaposi del D3 en la composición de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 divulga una composición farmacéutica que comprende el virus de Vaccinia modificado y portador farmacéuticamente aceptable, dentro de los cuales se incluyen tampones de soluciones salina, soluciones de fosfato, aguas, emulsiones, entre otros (Párr. [0144]). Así como, agentes quimioterapéuticos, agentes radioterapéuticos, citocinas, inhibidores de puntos de control inmunitarios, agentes antiangiogénicos, agentes inductores de apoptosis, anticuerpos anticancerígenos y/o agentes anti-quinasas dependientes de ciclina (Párrs. [0148] y [0149]).

Además, están ampliamente reportadas en la literatura secuencias con alta similaridad a

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

la SEQ ID NO: 38 (alineamiento 1) que codifican una proteína de vIRF-3 herpesvirus del sarcoma de Kaposi con una identidad del 100% con la SEQ ID NO: 39 de la solicitud (alineamiento 2).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: NC_009333.1_c91512-89473 100.00 74.54
2: WO_202232375_38 74.54 100.00

Alineamiento 1. Matriz de porcentaje de identidad entre la accesión NC_009333.1 del NCBI y la SEQ ID NO: 38 de la solicitud.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_202232375_39 100.00 100.00
2: YP_001129413.1 100.00 100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment			
WO_202232375_39	MAGRRLTWISFIVGALDSKYPVLVKWLDIRSTGTFLAPAARNNDVIPLDSLQFFIDFKREC	60	
YP_001129413.1	MAGRRLTWISFIVGALDSKYPVLVKWLDIRSTGTFLAPAARNNDVIPLDSLQFFIDFKREC	60	

WO_202232375_39	LSKGLHPRDLLGSPITAFGKICTTSRRLRRLPGEEYEVVQGINCRWRLLCAEVKECWWC	120	
YP_001129413.1	LSKGLHPRDLLGSPITAFGKICTTSRRLRRLPGEEYEVVQGINCRWRLLCAEVKECWWC	120	

WO_202232375_39	VHARTHLHSGSSLWEILYQHSVRLEKHRRRPRPFVGENSSEEDHPAFCDVPVTQTGAE	180	
YP_001129413.1	VHARTHLHSGSSLWEILYQHSVRLEKHRRRPRPFVGENSSEEDHPAFCDVPVTQTGAE	180	

WO_202232375_39	SEDSGDEGPSTRHSASGVQPVDDANADSPGSGDEGPSTRHSQSPPPADETTVHTDNVED	240	
YP_001129413.1	SEDSGDEGPSTRHSASGVQPVDDANADSPGSGDEGPSTRHSQSPPPADETTVHTDNVED	240	

WO_202232375_39	DLTLLDKESACALMYHVGQEMDMLMRAMCDELDLLGIPEDVIATSQPGGTDASGVVT	300	
YP_001129413.1	DLTLLDKESACALMYHVGQEMDMLMRAMCDELDLLGIPEDVIATSQPGGTDASGVVT	300	

WO_202232375_39	EGSIAASAVGAGVEDVYLAGALEAQNVAGEYVLEISDEEVDDGAGLPPASRRRPVVGFEFL	360	
YP_001129413.1	EGSIAASAVGAGVEDVYLAGALEAQNVAGEYVLEISDEEVDDGAGLPPASRRRPVVGFEFL	360	

WO_202232375_39	WDDGPRRHERPTTIRIRHRKLSAYYRVARPPVMITDRLGVEVFYFGRPAMSLEVERKVF	420	
YP_001129413.1	WDDGPRRHERPTTIRIRHRKLSAYYRVARPPVMITDRLGVEVFYFGRPAMSLEVERKVF	420	

WO_202232375_39	ILCSQNPLADISHSCLHSRKGLRVLLPKPDNNTGPGDVNLLAAVLSFASGLVIVSLRS	480	
YP_001129413.1	ILCSQNPLADISHSCLHSRKGLRVLLPKPDNNTGPGDVNLLAAVLSFASGLVIVSLRS	480	

WO_202232375_39	GIYVKNLCKSTVLYHGNNPPKFGVICGLSSRAVLDFVNVAQYRIQGHEHIKKTTFVIGG	540	
YP_001129413.1	GIYVKNLCKSTVLYHGNNPPKFGVICGLSSRAVLDFVNVAQYRIQGHEHIKKTTFVIGG	540	

WO_202232375_39	DPTSAEQFDMVPLVIKRLRLSVTCDD	566	
YP_001129413.1	DPTSAEQFDMVPLVIKRLRLSVTCDD	566	

Alineamiento 2. Entre la accesión YP_001129413.1del NCBI y la SEQ ID NO: 39 de la solicitud.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	US2016/0235793	1 a 21	Nivel inventivo
D3	Lubyova, B., et al.	1 a 21	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones al título de la solicitud

El solicitante menciona que *“En primera medida, con respecto a la observación sobre la falta de relación del título con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título de modo que defina de forma más clara las características de la invención, de modo que ahora se lee:*

“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN POXVIRUS ONCOLÍTICO RECOMBINANTE QUE CODIFICA VIRF3”

En vista de lo anterior, amablemente solicito que la objeción al respecto se dé por superada”.

Sin embargo, está Oficina considera que el título propuesto no refleja de manera clara y completa lo divulgado en las reivindicaciones, puesto que, indica que es un Poxvirus oncolítico pero la solicitud esta únicamente centrada en vaccinia y no con cualquier género de dichos virus. Además, no indica que el virus tiene una delección en TK lo cual es esencial en la solicitud. Adicionalmente, dice que el virus codifica VIRF3 lo cual es incorrecto, dado que cuenta con la inserción de un ADN exógeno que es de otro virus y codifica dicha proteína, lo cual debería ser mencionado en el título. Por tanto, el título propuesto no es aceptado.

Argumentos frente a las objeciones por la falta de claridad y sustento de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta y sustento de claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“El solicitante manifiesta que mediante la presentación del capítulo reivindicatorio modificado quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente: (...)*

En este sentido el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, únicamente con el fin de dar continuidad al trámite, se ha modificado la reivindicación 1 especificando que el virus es un poxvirus oncolítico que incluye una delección del gen TK, y estableciendo la secuencia de vIRF3. De esta manera, el solicitante manifiesta que la nueva reivindicación independiente establece las características estructurales y funcionales de la composición reclamada, y, por lo tanto, la objeción al respecto ha sido completamente superada.

Similarmente, el examinador señala que la reivindicación 2 no es clara y carece de sustento debido a que no menciona la delección específica, la región eliminada, ni la secuencia que resulta en la activación. Además, el examinador considera que estas



Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

serían características esenciales que deberían ser añadidas a la reivindicación independiente. El examinador también manifiesta que las reivindicaciones 2 a 4 carecen de claridad porque la expresión “deleción funcional” no es clara, de modo que sugiere reemplazarla con la secuencia que se elimina del genoma del virus. En este sentido el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Tal como se manifestó previamente, la reivindicación 1 ha sido modificada de acuerdo con las sugerencias del examinador, estableciendo el tipo de virus oncolítico, la presencia de una deleción en el gen de timidina quinasa, y la secuencia del ácido nucleico exógeno que codifica al inhibidor de MHC I. En vista de lo anterior, la nueva reivindicación 1 establece todas las características que separan la materia reclamada del estado de la técnica y que dan solución al problema técnico planteado. Por consiguiente, no es necesario (ni deseable) incluir características técnicas estructurales adicionales, como lo señala la Guía para examen de la Superintendencia de Industria y comercio: (...)

Además, es pertinente resaltar que, los términos “deleción” y “deleción funcional” son plenamente conocidos en el campo de la invención, y serían claros para una persona normalmente versada en la materia en el contexto de la invención. Por lo tanto, el solicitante manifiesta que el alcance de la materia reclamada es claro aun en ausencia de las secuencias delecionadas.

En ese sentido se solicita al examinador reconsiderar su opinión a la luz de las directrices de examen emitidas y publicadas por su Despacho”.

En respuesta a dichos argumentos es importante mencionar que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2023/0014507 el 9 de octubre de 2024 no cumple con los requisitos de claridad y sustento en la descripción del artículo 30 de la Decisión 486 como se indica en el numeral 4.2 del presente Oficio. En este sentido, pese a que se menciona la SEQ ID NO del ácido nucleico exógeno que se inserta, la reivindicación 1 no menciona cuál es el virus, ni menciona en qué posición del genoma del virus se inserta dicho ácido nucleico. Así mismo, la reivindicación hace referencia a que el genoma del virus comprende una deleción en el gen TK pero esto podría indicar que se deleta un solo nucleótido, por lo cual daría lugar a un sinnúmero de virus y por ende de composiciones que no son explorados por el solicitante. Por tanto, dicha materia no tendría sustento en la descripción. Además, de acuerdo con la descripción la deleción del gen TK es completa. En este sentido, tanto que el virus es de Vaccinia como que la deleción de TK es completa, son características técnicas esenciales de la materia reclamada que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente.

Ahora, pese a que “deleción” y “deleción funcional” son términos ampliamente conocidos en el estado del arte y en el lenguaje técnico, no son claros en el contexto de la materia reclamada a que hacen alusión. Dado a que como se explicó previamente, la reivindicación independiente debería ser autosuficiente y mencionar de manera clara las características técnicas esenciales de la composición reclamada, por lo tanto, los términos “deleción” y “deleción funcional” resultan ser ambiguos porque no permiten caracterizar la composición puesto que no indican cuál es dicha dilución.

El solicitante adiciona que “En este punto, me permito señalar que las reivindicaciones 9 y 10 no hace parte del pliego modificado. Asimismo, me permito reiterar que la reivindicación 1 fue modificada siguiendo las sugerencias del examinador, de modo que ahora se establece el tipo de virus, la deleción específica en TK y la secuencia del vIRF3. Ahora bien, en relación con las múltiples objeciones relacionadas con la supuesta falta de soporte descriptivo, me permito referirme a lo mencionado en la Guía para examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

Industria y Comercio, publicada en 2023, con respecto al uso de ejemplos en la descripción, en donde se menciona: (...)

Asimismo, es pertinente resaltar las disposiciones del Manual Andino, en donde se establece lo siguiente: (...)

Visto lo anterior, es claro que el espíritu de la normativa nacional y supranacional vigente no es el de requerir que las reivindicaciones estén limitadas únicamente a los ejemplos presentados en la descripción, sino que estos ejemplos sirvan como guía para que la persona normalmente versada en el campo técnico esté en capacidad de reproducir la invención.

En ese sentido, dado que las posibilidades mencionadas en las nuevas reivindicaciones 2 a 8 son plenamente conocidas en el campo técnico y serian claras para la persona normalmente versada en la materia, respetuosamente solicito reconsiderar la posición del examinador a la luz de las pautas de examen vigentes, y dar por superada la objeción al respecto”.

Se aclara que las reivindicaciones 2 a 8 del capítulo modificado hacen alusión a materia que no encuentra sustento en la descripción. En este sentido, no se evidencia la obtención de un virus oncolítico que comprenda vIRF3 y además la delección de A35 o WR15 como lo indican dichas reivindicaciones, de virus cuyo ácido nucleico codifique una proteína seleccionada de: una proteína inhibidora de la apoptosis; una proteína activadora de la muerte celular necrótica, una proteína potenciadora de la autofagia, una asparaginil endopeptidasa, un transactivador de clase II, un interferón-gamma, un activador del receptor tipo Toll, un activador de la maduración de células dendríticas, de la maduración de células dendríticas, en la que el activador de la maduración de células dendríticas comprende osteopontina, TNF-alfa, o un fragmento funcional o variante de los mismos, o la proteína HGMB1. Así las cosas, pese a que las reivindicaciones no deben restringirse únicamente a la materia reivindicada si debe estar sustentada en la descripción en concordancia con el artículo 30 de la decisión 486. Además, las reivindicaciones deben exponer la materia de una manera clara, concisa y tener sustento de tal formen que permitan entender la materia solicitada.

El solicitante además afirma que “*Con respecto a esta objeción, me permito resaltar las disposiciones que sobre el tema contempla la Guía de examen de solicitudes de patentes sobre anticuerpos, publicada por la Dirección de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio, y vigente al momento de la presentación de esta respuesta, en donde se señala lo siguiente: (...)*

Estas disposiciones están respaldadas, además en las disposiciones del numeral 4.3.12 de la Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, el cual señala: (...)

Así, es claro que incluir un resultado a alcanzar en una reivindicación es permitido siempre que se acompañe de las características técnicas que definen la invención, las cuales son las que efectivamente permiten diferenciar la materia reclamada de las alternativas presentes o futuras que lleguen al mismo resultado.

Visto lo anterior, y teniendo en cuenta que las nuevas reivindicaciones 10 y 11 (antiguas reivindicaciones 12 y 13) son reivindicaciones dependientes, es decir, incluyen todas las características técnicas mencionadas en la reivindicación 1, dichas reivindicaciones son totalmente claras. Por lo tanto, amablemente solicito que se retire la objeción al respecto.

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

Al respecto, el solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo, toda vez que las reivindicaciones objetadas (nuevas reivindicaciones 15, 16 y 19 a 21) son reivindicaciones dependientes (esto es, incluyen todas las limitaciones de la nueva reivindicación 1) contemplan una lista concreta de componentes plenamente conocidos en el campo técnico de la invención, y la persona normalmente versada en la materia conoce y comprende que dichos componentes pueden ser mezclados para proporcionar diferentes formas farmacéuticas. Por lo tanto, aun en ausencia de modalidades específicas que ejemplifiquen cada una de las combinaciones al alcance de las reivindicaciones, la persona normalmente versada en la materia estaría en capacidad de comprender el alcance de las reivindicaciones y reproducir la invención.

Tal como se mencionó previamente, tanto la normativa local como las directrices comunitarias establecen que no es necesaria la presentación de ejemplos para todas las opciones al alcance de las reivindicaciones para considerar que existe suficiente soporte descriptivo para las mismas. Por lo tanto, respetuosamente solicito que se de por superada la objeción al respecto (...)

Frente a lo anterior, el solicitante desea expresar respetuosamente que los términos en cuestión son bien conocidos en el campo técnico de la invención. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia no tendría dificultades para comprender el alcance de la reivindicación. Es importante señalar que la objeción del examinador parece surgir de un análisis fragmentado, que descontextualiza los términos señalados y, al hacerlo, les resta su significado técnico habitual.

En este sentido, me permito señalar que la guía de examen indica: (...)

Por lo tanto, solicito respetuosamente que se reevalúe la objeción en este contexto. En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas”.

Al respecto es importante mencionar que el capítulo modificado presenta resultados a alcanzar que no permite caracterizar de la composición reclamada ya que no corresponden a características estructurales o funcionales de la misma. Ante esto es importante resaltar que caracterizar la composición por resultados alcanzar lo cual incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Por tanto, también se haría alusión a materia que no es sustentada ni explorada por el solicitante.

Ahora, respecto a la materia no sustentada en la descripción, como se explicó anteriormente, pese a que no se debe restringir únicamente a la materia ejemplificada, la composición reivindicada si debe tener sustento en la descripción. Por tanto, no es posible superar las objeciones por todas las razones expuestas previamente.

Argumentos frente a las objeciones a la descripción

Frente a las objeciones realizadas a la descripción, el solicitante indica que “El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente completa para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

El examinador indica que la descripción no respalda adecuadamente la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio, argumentando que solo se evidencia la obtención de un virus Vaccinia con una delección del gen TK y la inserción de un ácido nucleico que codifica vIRF3, tal como se presenta en el ejemplo 3.

Sin embargo, el solicitante desea resaltar la drástica limitación realizada en el alcance de esta solicitud, que se refiere ahora a composiciones que comprenden un poxvirus oncolítico con una modificación del genoma que incluye una delección del gen de timidina quinasa y un ácido nucleico exógeno que codifica un inhibidor de MHC I, específicamente vIRF3 de SEQ ID NO: 38.

Además, como se mencionó anteriormente, la normativa vigente no exige que las reivindicaciones se limiten únicamente a los ejemplos presentados en la descripción. Estos ejemplos deben servir como guía para que una persona versada en el campo técnico pueda reproducir la invención. Así, aunque la descripción incluye ejemplos de virus específicos, estos ejemplos deben considerarse como realizaciones ilustrativas que demuestran cómo implementar el concepto desarrollado por el solicitante, y no como limitaciones a la invención.

También es importante destacar que los aspectos preferidos en las reivindicaciones dependientes son alternativas bien conocidas por el profesional del área, quien puede comprender el alcance de la materia reclamada, independientemente del tipo de virus o de las secuencias y/o mutaciones específicas que puedan incluirse adicionalmente.

Por lo tanto, dado que la materia divulgada en la descripción (especialmente el ejemplo 3) está estrechamente relacionada con lo definido en el capítulo reivindicatorio, el solicitante manifiesta que la descripción proporciona toda la información necesaria para que una persona normalmente versada en la materia pueda llevar a cabo la invención. En consecuencia, la descripción cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486”.

Se aclara que la descripción no es clara ni suficiente porque no divulga el desarrollo de un virus que comprende la inserción de vIRF3 junto con una delección del genWR158 y una proteína seleccionada de: proteína inhibidora de la apoptosis; una proteína activadora de la muerte celular necrótica, una proteína potenciadora de la autofagia, una asparaginil endopeptidasa; un transactivador de clase II, un interferón-gamma, un activador del receptor tipo Toll; un activador de la maduración de células dendríticas. De esta forma, una persona capacitada no tendría las herramientas suficientes para poder llegar al virus reclamado, además, esto daría lugar a un sinnúmero de virus que no son explorados por el solicitante, así como composiciones que no son exploradas por el solicitante. Así las cosas, la persona capacitada tendría una carga excesiva de ensayo y error para poder llegar a la composición reclamada. Tampoco es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier composición que comprenda cualquier virus oncolítico con cualquier modificación del genoma y con cualquier ácido nucleico exógeno que codifique para cualquier inhibidor MHC1. Así las cosas, la persona capacitada no tendría las herramientas suficientes para llegar a la composición reclamada. Adicionalmente, en la descripción solamente se evidencia la obtención de un virus Vaccinia que comprende una delección del gen TK y la inserción de un ácido nucleico que codifica vIRF3 como se evidencia en el ejemplo, pero no de virus que comprendan un ácido nucleico que codifica vIRF3 y que además codifica para otras proteínas o con modificaciones como delecciones diferentes al gen TK, por tanto, estaría referenciando otros virus que no se enseñan en la descripción. Lo mismo ocurre con composiciones que comprende el virus y un sinnúmero de excipientes o un agente terapéutico adicional. Por tanto, pese a que la

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

materia reivindicada no debería ajustarse únicamente a aquella ejemplificada en la descripción, si debiera tener sustento.

En este sentido, de acuerdo con el artículo 28 de la Decisión 486 la descripción debe ser clara y suficiente para que una persona normalmente capacitada llegue a la materia reivindicada y como se está indicando en este caso el capítulo descriptivo de la presente no cumple con dichos requisitos.

Argumentos frente a las objeciones por la falta de nivel inventivo

El solicitante argumenta que *“El examinador ha indicado que las reivindicaciones 1 a 24 carecerían de nivel inventivo en vista de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 (US10232003B2) y D2 (US2016/0235793A1).*

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que (...)

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, 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 (...)

El solicitante respetuosamente no está de acuerdo con la opinión del examinador. En primer lugar, se hace énfasis en que el alcance de la materia reclamada ha sido drásticamente limitado, de forma que ahora se refiere ahora a una composición que comprende:

- *un poxvirus oncolítico que comprende una modificación del genoma que incluye una delección del gen de una timidina quinasa,*
- *en donde la modificación del genoma comprende además un ácido nucleico exógeno que codifica para un inhibidor de MHC I que comprende vIRF3 de SEQ ID NO: 38.*

Por lo tanto, la materia reclamada se relaciona con una composición específica que ha demostrado efectos técnicos superiores, como se evidencia en la descripción de la solicitud (ejemplo 3).

Ahora bien, D1 es citado por el Examinador por divulgar que "la expresión de inhibidores de TAP exógenos inhibe la presentación de antígenos MHC-1 en la superficie celular" y un virus oncolítico que codifica un polipéptido inmunomodulador para "aumentar la respuesta antitumoral mediante la regulación al alza del MHC II".

Al respecto, el solicitante desea señalar que, contrario a lo mencionado en la nueva reivindicación 1, D1 no menciona un ácido nucleico que codifique vIRF3.

Además, el solicitante desea señalar que D2 no solventa las falencias del documento D1 (...)

Es decir, al igual que D1, D2 falla en mencionar vIRF3. De hecho, D2 no proporciona ninguna orientación sobre la inserción de un ácido nucleico exógeno que codifique vIRF3 en un virus oncolítico. Por lo tanto, D2 está dirigido a una solución diferente para un problema técnico distinto.

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia, habiendo considerado las divulgaciones de D1 y enfrentándose a posibilidades ilimitadas de combinaciones de proteínas de fusión, solo contemplaría la modificación del virus oncolítico en D1 con la inserción de un ácido nucleico que codifique vIRF3 tras un proceso de prueba y error a partir de numerosas opciones. Además, dado que los documentos no mencionan ninguna enseñanza concreta sobre vIRF3, dicha persona debería llevar a cabo dicho procedimiento sin ninguna orientación que le llevara a dicha selección.

Visto lo anterior, el solicitante desea resaltar que la modificación propuesta por el Examinador, según la cual el ácido nucleico de D2 se incluye en el virus de D1, y llegar a la materia reclamada, demuestra la realización de un análisis en retrospectiva. Sobre el particular, me permito referirme a las disposiciones relativas al “análisis ex post facto o retrospectivo o retrospectivo” de la guía de examen, en donde se indica que: (...)

De hecho, dicha guía de examen emitida por su Despacho señala: (...)

De una lectura cuidadosa del Oficio No. 12320, es posible notar que en este no se proporciona ninguna evidencia que demuestre que la persona normalmente versada en la materia seleccionaría (no que podría seleccionar, sino que seleccionaría) específicamente la inclusión de un ácido nucleico que codifique vIRF3 en un poxvirus oncolítico, como se reclama en la presente invención. De hecho, lo máximo que podría derivarse del análisis realizado por el examinador sería que el documento D2 habría sugerido la inserción de un ácido nucleico exógeno que codifica un adaptador que contiene el dominio Toll/IL-1R que induce la proteína interferón beta (TRIF) o un dominio funcional de la misma, o donde se incorpora un ácido nucleico que codifica el factor estimulante de granulocitos-macrófagos, o se incorpora un ácido nucleico que codifica un antagonista de la prostaglandina E2, como 15-PGDH, no obstante, las particularidades de la invención seguirían estando fuera del alcance de la divulgación de dicho documento.

Es importante resaltar que, más que indicar que los documentos del arte previo podrían sugerir los componentes de la composición, la función del examinador es demostrar que una persona del campo técnico seleccionaría las características técnicas de la invención, es decir, el análisis debería exponer cómo el experto en el campo técnico habría llegado a la materia reclamada a partir de las enseñanzas de esos documentos, lo cual no ocurre en el presente caso.

Visto lo anterior queda claro que ni D1 ni D2, por separado o en combinación, proporcionan orientación para llegar a un virus oncolítico que comprenda un ácido nucleico exógeno que codifique vIRF3 con una expectativa razonable de éxito. Por lo tanto, respetuosamente me permito señalar que el análisis realizado es retrospectivo.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y tampoco se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000”.

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2023/0014507 el 9 de octubre de 2024 carece de nivel inventivo como se muestra en el numeral 6.1 del presente Oficio. En este caso, a dicho capítulo se le trasladaron los documentos D2 y D3 por lo cual los argumentos que se refieren a D1 no son pertinentes.

De esta forma, D2 es el documento más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque que divulga una composición que comprende un virus oncolítico de vaccinia, que comprende una delección en el genoma sobre la región TK y inserción de un ácido nucleico exógeno que codifica un adaptador que contiene el dominio Toll/IL-1R que induce la proteína interferón beta (TRIF) o un dominio funcional de la misma, o donde se incorpora un ácido nucleico que codifica el factor estimulante de granulocitos y macrófagos, o se incorpora un ácido nucleico que codifica un antagonista de prostaglandina E2 como el caso de 15-PGDH (Párrs. [0087] y [0088], reivs. 5 a 9, 12 y 14 a 18, ejemplo 1).

Por lo tanto, la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D2, consiste en que el gen exógeno que se inserta tiene la SEQ ID NO: 38 y codifica para vIRF3. Pero esto no proporciona una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la composición de D2, el cual muestra que la composición un virus oncolítico de vaccinia recombinante que comprende en el gen TK y la inserción de un ácido nucleico, permite que cuando el gen es TRIF exprese dicha proteína en las células transfectadas con un aumento en la producción de interferón tipo I por los linfocitos a nivel *in vitro* y el aumento de la producción de CTL *in vivo*. Donde ensayos del virus vaccinia recombinante en células tumorales mostraron que las concentraciones de pIKK β , IL-6, IP-10, TNF- α e IFN- β aumentaron significativamente tras la infección con TK-TRIF en comparación con TK- en diferentes líneas de células tumorales en comparación con TK-. En tanto, que en ensayos xenoinjertos subcutáneos de Renca en ratones BALB/c inyectados con una dosis intravenosa única de 1×10^8 PFU por ratón de TK- o TK-TRIF mostró que las concentraciones intratumorales de INF- γ , IL-12, IP-10, TNF- α , IL-1 β , GM-CSF y KC aumentaron significativamente en respuesta a TK-TRIF en comparación con TK- (Párrs. [0087] y [0088], reivs. 5 a 6, 12 y 14 a 18, ejemplo 1, fig. 5 y 6, reivs. 7 a 9).

Además, como se mencionó anteriormente no es posible reconocer algún efecto técnico a una composición que comprende un poxvirus oncolítico que comprende una modificación del genoma que comprende una delección del gen de una timidina quinasa, en donde la modificación del genoma comprende además un ácido nucleico exógeno que codifica para un inhibidor de MHC I, que corresponde a vIRF3, y en donde el vIRF3 comprende la SEQ ID NO: 38. Ni tampoco para el caso de composiciones que comprendan vIRF3 y otras delecciones diferentes a TK o inserciones de ácidos nucleicos que codifiquen para proteínas diferentes a vIRF3.

Así las cosas, la solicitud está proporcionando una composición alternativa a D2, pero D3 ya divulga un plásmido que comprende un ácido nucleico que codifica la proteína vIRF3 del herpesvirus del sarcoma de Kaposi (Pág. 7644, sección - Plasmids and Antibodies). El cual al ser introducido en células BCBL-1 y BC-3 tratadas o no como tratadas con TPA permite la expresión de vIRF-3 (Pág. 7645, sección - Expression and Localization of the vIRF-3 Protein in PEL Cell Lines; Fig. 1). En tanto, que células 293 que expresaban constitutivamente IRF-3 se transfectaron con el plásmido que expresaba vIRF-3 marcado con Myc y luego se infectaron con el virus Sendai mostrando que vIRF-3 estimula la activación mediada por IRF-3 e IRF-7 de los genes de interferón tipo I (IFNA e IFNB) y la síntesis de interferones tipo I biológicamente activos en células B infectadas (Abstract,

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

Págs. 7651 – 7652, sección - Enhancement of IRF-3- and IRF-7 Transcriptional Activity by vIRF-3, Fig. 8).

Por tanto, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un ácido nucleico que codifica la proteína vIRF-3 del herpesvirus del sarcoma de Kaposi del D3 en la composición de D2, para así llegar a la composición de la reivindicación 1. En este sentido, es importante mencionar que la descripción indica que la proteína vIRF-3 del herpesvirus del sarcoma de Kaposi.

D2 también divulga una composición farmacéutica que comprende el virus de Vaccinia modificado y portador farmacéuticamente aceptable, dentro de los cuales se incluyen tampones de soluciones salina, soluciones de fosfato, aguas, emulsiones, entre otros (Párr. [0144]). Así como, agentes quimioterapéuticos, agentes radioterapéuticos, citocinas, inhibidores de puntos de control inmunitarios, agentes antiangiogénicos, agentes inductores de apoptosis, anticuerpos anticancerígenos y/o agentes anti-quinasas dependientes de ciclina (Párrs. [0148] y [0149]).

Además, están ampliamente reportadas en la literatura secuencias con alta similitud a la SEQ ID NO: 38 (alineamiento 1) que codifican una proteína de vIRF-3 herpesvirus del sarcoma de Kaposi con una identidad del 100% con la SEQ ID NO: 39 de la solicitud (alineamiento 2).

Por tanto, a la luz de las enseñanzas de los documentos D2 y D3, una persona versada en la materia llegaría a la composición reclamada en la solicitud. De tal forma, que las objeciones por la falta de nivel inventivo siguen siendo pertinentes para la composición reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado. Ahora, aunque D2 ni D3 hagan alusión a un ácido nucleico de SEQ ID NO: 38, es claro que no es posible reconocer un efecto técnico a la materia reivindicada tal y como está, aclarando que, aunque la composición de la solicitud cumple con el principio de novedad no con nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Oficio N° **19660** de **8 de noviembre de 2024**

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2023/0014507		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2022/026703		28/04/2022							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
30/04/2021				X					
Solicitante									
KALIVIR IMMUNOTHERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 21
Palabras clave utilizadas	Oncolytic virus, vaccinia, MHC I inhibitor, MHC II inhibitor, vIRF3, genomic modification, deletion, endogen gen, exogen gen, A35, A52R, B15R, K7R, A46R, N1L, E3L, K1L, M2L, C16, N2R, B8R, B18R, VH1, WR158, pharmaceutical composition, SEQ ID NO: 38
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 35/768, C07K 14/715, C12N 15/86, A61P 35/00, C12N 7/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	WO2016174200	03/11/2016	-	-	A
	WO2018041838	08/03/2018	-	-	A
	WO2015027163	26/02/2015	-	-	A
	WO2018220207	06/12/2018	-	-	A
	WO2020185293	17/09/2020	-	-	A
	WO2015027163	26/02/2015	-	-	A
	WO2017209053	07/12/2017	-	-	A
ORBIT	US20170020938	26/01/2017	-	-	A
	US20210023151	28/01/2021	-	-	A
	US8980246	17/03/2015	-	-	A
STN	WO2019178101	19/01/2019	-	-	A
	CN109810953	28/05/2019	-	-	A
	WO2017147553	31/08/2017	-	-	A
ISA/ EPO	US10232003B2	19/03/2019	-	-	A
	US20160235793	18/08/2016	1 a 21	Abstract, reivs. 5 a 6, 12 y 14 a 18, Párrs. [0087] y [0088], figs. 6 y 11	Y
	US10640542B2	05/10/2020	-	-	A
	US20210093684	01/04/2021	-	-	A
	US20200009203	09/06/2020	-	-	A
	US10434136B2	08/10/2019	-	-	A

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

	WO2019213452A1	07/11/2019	-	-	A
	WO2018091680A1	24/05/2018	-	-	A
	WO2012089225A1	05/07/2012	-	-	A
	US20200140824A1	07/05/2020	-	-	A
	US20220125865A1	28/04/2022	-	-	A
ISA/ EPO	Albarnaz, J. D., <i>et al.</i>	28/02/2018	-	-	A
PATBASE	WO20052551A1	19/03/2020	-	-	A
	US2019218522AA	18/07/2019	-	-	A
	WO19168346A1	06/09/2019	-	-	A
	US2016235793AA	18/08/2016	-	-	A
	KR20190137911A	11/12/2019	-	-	A
	WO19062233A1	04/04/2019	-	-	A
	WO19132596A1	04/07/2019	-	-	A
	GB201803787A0	25/04/2018	-	-	A
	WO17202949A1	30/11/2017	-	-	A
	US2018271921AA	27/09/2018	-	-	A
	WO17043815A1	16/03/2017	-	-	A
	US2016235793AA	18/08/2016	-	-	A
PUBMED	Verardi, P. H., <i>et al.</i>	07/2012	-	-	A
	Jacobs, B. L., <i>et al.</i>	10/2009	-	-	A
	Vijaysri, S., <i>et al.</i>	30/01/2008	-	-	A
GOOGLE PATENTS	US4769330A	06/09/1988	-	-	A
	US10633636B2	28/04/2020	-	-	A
	US10238700B2	26/03/2019	-	-	A
	JP6794442B2	02/12/2020	-	-	A
GOOGLE	Lubyova, B., <i>et al.</i>	27/02/2004	1 a 21	Abstract, Pág. 7644, sección - Plasmids and Antibodies; Pág. 7645, sección - Expression and Localization of the vIRF-3 Protein in PEL Cell Lines; Págs. 7651 – 7652, sección - Enhancement of IRF-3- and IRF-7 Transcriptional Activity by vIRF-3, Figs. 1 y 8,	Y
	Manzano, M., <i>et al.</i>	25/08/2020	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Albarnaz, J. D., <i>et al.</i> (2018). Modulating Vaccinia Virus Immunomodulators to Improve Immunological Memory. <i>Viruses</i> , 10(3), 101.			
		Verardi, P. H., <i>et al.</i> (2012). A vaccinia virus renaissance: new vaccine and immunotherapeutic uses after smallpox eradication. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> , 8(7), 961–970.			
		Jacobs, B. L., <i>et al.</i> (2009). Vaccinia virus vaccines: past, present and future. <i>Antiviral research</i> , 84(1), 1–13.			
		Vijaysri, S., <i>et al.</i> (2008). Vaccinia viruses with mutations in the E3L gene as potential replication-competent, attenuated vaccines: intra-nasal vaccination. <i>Vaccine</i> , 26(5), 664–676.			
		Lubyova, B., <i>et al.</i> (2004). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded vIRF-3 stimulates the transcriptional activity of cellular IRF-3 and IRF-7. <i>The Journal of biological chemistry</i> , 279(9), 7643–7654.			
		Manzano, M., <i>et al.</i> (2020). Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Drives a Super-Enhancer-Mediated Survival Gene Expression Program in Primary Effusion Lymphoma. <i>mBio</i> , 11(4), e01457-20.			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con		

Oficio N° 19660 de 8 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2023/0014507

“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (04/11/2024)	

