

LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-259753- -00005-0000

Fecha: 2015-01-08 15:58:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ELIMINACION DE CELULAS DIANA POR PARTE DE CELULAS T CITOTOXICAS ESPECIFICAS DE VIRUS UTILIZANDO COMPLEJOS QUE COMPRENDE MHC CLASE I".-Clase C07K 16/46.- Expediente número 13-259.753.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 14 de octubre de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **12934**, en relación con la existencia de materia no considerada como invención, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio y de la Descripción y la Novedad de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Por otro lado, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza al actualmente presentado, esto con el fin de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado** me permito resaltar que este no se constituye de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que reclama el método para la producción recombinante de un que es objeto de la presente invención, la cual está plenamente soportada en la descripción, tales modificaciones se exponen a continuación:

- **Reivindicaciones 1 a 19.** Corresponden a las reivindicaciones 1 a 19 actualmente presentadas.
- **Reivindicación 20.** Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el **capítulo reivindicatorio modificado** está constituido por **19 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las características técnicas esenciales del método para la producción recombinante de un que es objeto de la presente solicitud, de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

3.2. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

1. *"La reivindicación 20 no se encuentra debidamente sustentada puesto que el problema técnico inicialmente planteado y la solución que aporta la solicitud al estado de la técnica consiste en la identificación de métodos para la producción de un complejo el cual es clave para la respuesta del sistema inmune y nunca se divulgo el diseño de una formulación farmacéutica a base de este complejo, tampoco se divulgan ensayos que sustenten la formulación farmacéutica reclamada, y por otra parte, dicha formulación no se encuentra debidamente caracterizada por sus componentes esenciales: ingredientes, excipientes y sus proporciones. Se sugiere a la solicitante eliminar la citada reivindicación de formulación farmacéutica."*

Sobre este particular me permito señalar que tal y como se expuso en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 20 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

En vista de lo anterior, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **CAPÍTULO DESCRIPTIVO.**

Respecto al capítulo descriptivo, el señor Examinador señala que éste no divulga la invención de manera suficiente para que la persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla. Además, el Señor Examinador afirma que el método de la invención hace referencia a procesos biológicamente naturales.

Por otra parte, el Señor Examinador asegura que el Ejemplo 3., en la parte de resultados hace referencia a la Figura 8 de la tabla, la cual no se encuentra en la tabla.

Frente a las objeciones anteriores, muy respetuosamente me permito aclarar que la invención y el nuevo capítulo reivindicatorio, de ninguna manera se relacionan con moléculas existentes en la naturaleza en la forma de un complejo de proteína tal y como se reclama en la presente invención. Mientras que, los dominios de la molécula MHC de clase I se derivan de la forma natural, es decir, las secuencias de aminoácidos de dichos dominios se derivan del equivalente de origen natural. Por su parte, la invención emplea dichos complejos de la molécula de MHC de clase I únicamente en forma de un polipéptido fusionado, en donde todos los dominios del complejo MHC de clase I están dispuestos en una sola cadena de polipéptidos.

Adicionalmente, la memoria descriptiva incluye gran cantidad de ejemplos (Tabla en Ejemplo 3), en donde se describe los diferentes polipéptidos de los respectivos complejos y también se presentan las secuencias de aminoácidos de los dominios comprendidos en los complejos.

En consecuencia, y teniendo en cuenta los argumentos expuestos anteriormente es indiscutible que la persona del oficio medianamente versada en la materia puede fácilmente reproducir o llevar a cabo la invención teniendo en cuenta las enseñanzas de la memoria descriptiva, es decir, a partir de las enseñanzas del capítulo descriptivo de la presente invención, la persona medianamente versada en la materia puede fácilmente conseguir el método para la producción recombinante de un complejo.

En relación con la afirmación del Señor Examinador relacionada con ejemplo 3 que hace referencia a la figura 8 de la tabla, la cual no se encuentra en la tabla, es oportuno aclarar que el ejemplo 3 describe explícitamente lo siguiente:

"El gel SDS con tinción de Coomassie y los cromatogramas de SEC correspondientes de los complejos seleccionados números 1 y 2a según la tabla anteriormente proporcionada se muestran en las figuras 7 y 8."

En conexión con lo anterior, es totalmente claro que el párrafo hace referencia a la imagen de la electroforesis en gel SDS. En este sentido, en la tabla únicamente se incluyen los resultados de las figuras de los complejos que fueron utilizados en el ejemplo 3. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia fácilmente reconocería que la figura 8 no fue empleada en el Ejemplo 3. No obstante, las figuras 7 y 8 de la memoria descriptiva corresponden a la electroforesis en gel SDS, las cuales se encuentran plenamente expuestas en la sección de la descripción detallada de las figuras, de manera particular en las páginas 24 - 25.

Por lo tanto, dicho capítulo descriptivo supera completamente las objeciones presentadas a este respecto por el Señor Examinador y se ajusta totalmente a los requerimientos del Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NO ES UNA INVENCION.**

Ahora bien, el Señor Examinador señala que las reivindicaciones 1 a 12 y 13 a 18 actualmente presentadas no podrían considerarse como una invención, toda vez que estas se refieren a procesos biológicamente naturales, lo que contravendría el Artículo 15, literal D, de la Decisión Andina 486 de 2000.

A este respecto me permito señalar que, **el método para la producción recombinante de un complejo reclamado por la presente invención no corresponde de ninguna manera a un proceso biológicamente natural, toda vez que comprende i) un polipéptido de fusión, en donde todos los dominios de la molécula de MHC de clase I están dispuestos en la misma cadena polipeptídica.** En este sentido, es claro que **el complejo de MHC I mencionado en i) de la reivindicación 1 consta de una sola cadena polipeptídica.**

En contraste, es bien conocido que una molécula de MHC de clase I de origen natural consta de dos cadenas de péptidos, es decir, la cadena α y β 2-microglobulina, características técnicas esenciales que ninguna manera comprende el método reclamado en la presente solicitud.

Adicionalmente, el señor Examinador asegura que las reivindicaciones objetadas no tiene una secuencia de etapas que permitan su ejecución. Sin embargo, es importante resaltar que la reivindicación 1 además comprende las etapas de:

- *cultivar una célula eucariótica que comprende uno o más ácidos nucleicos codificantes del complejo, y*
- *recuperar el complejo a partir de la célula o del medio de cultivo*

En conexión con lo anterior, es claro que el método para la producción recombinante de un complejo comprende una secuencia de lógica de etapas que permiten que la persona medianamente versada en la materia pueda fácilmente reproducir el método actualmente reclamado.

LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Ahora bien, en relación con la objeción sobre las reivindicaciones 13 - 18 me permito resaltar que dichas reivindicaciones reclaman un complejo caracterizado porque comprende un polipéptido de fusión, que comprenden todos los dominios de la molécula de clase I en una **única cadena de polipéptido**. Tales polipéptidos **NO** existen en la naturaleza en forma de moléculas de MHC de clase I naturales que comprenden dos cadenas de polipéptidos.

Por lo tanto, claramente en la naturaleza no existe un polipéptido de fusión, en donde todos los dominios de la molécula de MHC de clase I están dispuestos en la misma cadena polipeptídica. En este sentido, es claro que el complejo de MHC I mencionado en i) de la reivindicación 1 consta de una sola cadena polipeptídica, que evidentemente no corresponde con lo que se encuentra presente en la naturaleza ni mucho menos con un proceso naturalmente biológico.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no considera de ninguna manera un proceso biológico presente en la naturaleza y por lo tanto, la solicitud en estudio a todas luces cumple a cabalidad con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

6. NOVEDAD DE LA SOLICITUD.

El Señor Examinador afirma que la materia reclamada en la reivindicación 20 sería anticipada por las enseñanzas del documento: **"WO 2005/099361" (D1)**.

En este sentido, el señor Examinador considera que las características esenciales de la formulación farmacéutica reclamada en la reivindicación 20 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual revelaría composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que comprende que comprende (a) uno o más complejos de péptido-MHC de clase I; y (b) un anticuerpo o un fragmento del mismo específico para un marcador de superficie celular.

En respuesta a lo anterior me permito reiterar que, de conformidad con el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 20 actualmente presentada ha sido eliminada.

En vista de lo anterior es absolutamente claro que el método para la producción recombinante de un complejo, que es objeto de la presente invención, especialmente como se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado, presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso y se encuentra plenamente sustentado a lo largo de la memoria descriptiva, sin contener de ninguna forma materia no considerada como una invención cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

De igual forma, me permito resaltar que la memoria descriptiva divulga de manera suficiente la invención, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia la ejecución y reproducción de la misma.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al arte previo citado, se estableció de manera incontrovertible que el método para la producción recombinante de un complejo que es objeto de la presente invención no puede ser anticipada por las enseñanzas del documento D1, por lo que resulta innegable que la solicitud en estudio es Novedosa.

8. Anexo me permito presentar:

(i) Copia de las páginas **113** a **117** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, discutido en el presente memorial, el cual está constituido por **19** reivindicaciones;

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Método para la producción recombinante de un complejo que comprende: i) un polipéptido de fusión de $\beta 2$ -microglobulina y los dominios extracelulares $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de una molécula de MHC de clase I, ii) un par de cadenas polipeptídicas unidas mediante disulfuro derivadas de una región bisagra de anticuerpo, e iii) por lo menos un par formado por un dominio variable de cadena ligera de anticuerpo y un dominio variable de cadena pesada de anticuerpo, en una célula eucariótica, que comprendía las etapas siguientes:
 - cultivar una célula eucariótica que comprende uno o más ácidos nucleicos codificantes del complejo, y
 - recuperar el complejo a partir de la célula o del medio de cultivo.
 en el que el complejo comprende exactamente un polipéptido de fusión de $\beta 2$ -microglobulina y los dominios extracelulares $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de una molécula de MHC de clase I.
2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque se obtiene el complejo a una concentración de 1 mg/ml o superior en el medio de cultivo.
3. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la célula eucariótica es una célula de mamífero.
4. Método según la reivindicación 3, caracterizado porque la célula de mamífero es una célula renal embrionaria humana o una célula de ovario de hámster chino o una célula renal de hámster neonato o una célula de mieloma de ratón.
5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el polipéptido de fusión comprende, en dirección N-terminal a C-terminal, una $\beta 2$ -microglobulina y los dominios extracelulares $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de una molécula de MHC de clase I que presenta una frecuencia relativa inferior al 1%.
6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el polipéptido de fusión comprende un péptido inductor de respuesta de células T, una $\beta 2$ -microglobulina y los dominios extracelulares $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de una molécula de MHC de clase I que presenta una frecuencia relativa inferior al 1%.
7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las cadenas polipeptídicas unidas mediante enlaces disulfuro derivadas de una región bisagra de anticuerpo i) se encuentran unidas mediante uno o más enlaces disulfuro, ii) la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprende, en dirección N-terminal a C-terminal, un dominio variable de cadena ligera o pesada de inmunoglobulina, un dominio constante de cadena ligera o pesada de inmunoglobulina, y un polipéptido de región bisagra

- de cadena pesada de anticuerpo, y la segunda cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprende un polipéptido de región bisagra de cadena pesada de anticuerpo.
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el polipéptido de fusión i) se encuentra unido covalentemente al extremo C-terminal o N-terminal de una de las cadenas polipeptídicas unidas mediante disulfuro, o ii) se encuentra unido covalentemente al extremo N-terminal de un dominio variable de anticuerpo que es el dominio variable de cadena pesada o ligera correspondiente complementario al comprendido en la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro, o iii) se encuentra unido covalentemente al extremo C-terminal de un dominio constante de anticuerpo que es el dominio constante de cadena pesada o ligera complementario al comprendido en la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro.
 9. Método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque el péptido inductor de respuesta de células T es un péptido derivado de un virus.
 10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado porque el polipéptido de fusión comprende, en dirección N-terminal a C-terminal:
 - (i) un péptido derivado de virus que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 01 y SEC ID nº 09,
 - (ii) un primer péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 16, 17, 18, 21, 22 y 23,
 - (iii) una β 2-microglobulina que presenta la secuencia de aminoácidos 10,
 - (iv) un segundo péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 16, 17, 18, 21, 22 y 23,
 - (v) los dominios extracelulares α 1, α 2 y α 3 de una molécula de MHC de clase I que presenta una secuencia de aminoácidos SEC ID nº 11, y
 - (vi) un tercer péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 12, 16, 17, 18, 21, 22 y 23.
 11. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro y la segunda cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprenden: i) un dominio CH2 de IgG1 humana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 31, 32 y 33, y un dominio CH3 de IgG1 humana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 34, 35 y 36.
 12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, caracterizado porque el complejo comprende: i) un primer péptido conector que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21 y/o ii) un segundo péptido conector

que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 22, y/o iii) un tercer péptido conector que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 12, y/o iv) un dominio CH2 de IgG1 humana que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 32 ó 33, y/o v) en el primer polipéptido unido mediante disulfuro, un dominio CH3 de IgG1 humana que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 35 y en el segundo polipéptido unido mediante disulfuro, un dominio CH3 de IgG1 humana que presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 36.

13. Complejo, caracterizado porque comprende:

- un polipéptido de fusión que comprende, en dirección N-terminal a C-terminal:

o bien

- (i) una β 2-microglobulina, y
- (ii) los dominios extracelulares α 1, α 2 y α 3 de una molécula de MHC de clase I con una frecuencia relativa inferior al 1 %,

o

- (i) un péptido inductor de respuesta de células T,
- (ii) una β 2-microglobulina, y
- (iii) los dominios extracelulares α 1, α 2 y α 3 de una molécula de MHC de clase I con una frecuencia relativa de 1 % o superior,

y

- dos cadenas polipeptídicas, que se encuentran unidas mediante uno o más enlaces disulfuro, en las que la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprende, en dirección N-terminal a C-terminal,
 - (i) un dominio variable de cadena ligera o pesada de inmunoglobulina,
 - (ii) un dominio constante de cadena ligera o pesada de inmunoglobulina, y
 - (iii) un polipéptido de región bisagra de cadena pesada de anticuerpo,
 y en la que la segunda cadena polipeptídica unida mediante disulfuro comprende un polipéptido de región bisagra de cadena pesada de anticuerpo,

en el que el polipéptido de fusión:

- se encuentra unido covalentemente al extremo C-terminal o N-terminal de una de las cadenas polipeptídicas unidas mediante disulfuro, o
- se encuentra unido covalentemente al extremo N-terminal de un dominio variable de anticuerpo que es el dominio variable de cadena pesada o ligera complementario al comprendido en la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro, o

- se encuentra unido covalentemente al extremo C-terminal de un dominio constante de anticuerpo que es el dominio constante de cadena pesada o ligera complementario al comprendido en la primera cadena polipeptídica unida mediante disulfuro.

con la condición de que el complejo comprenda exactamente un polipéptido de fusión.

14. Complejo según la reivindicación 13, caracterizado porque el péptido inductor de respuesta de células T es un péptido derivado de un virus.
15. Complejo según cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14, caracterizado porque el polipéptido de fusión comprende, en dirección N-terminal a C-terminal:
 - (i) un péptido derivado de virus que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 01 y SEC ID nº 09,
 - (ii) un primer péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 16, 17, 18, 21, 22 y 23.
 - (iii) una β 2-microglobulina que presenta la secuencia de aminoácidos 10,
 - (iv) un segundo péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 16, 17, 18, 21, 22 y 23.
 - (v) los dominios extracelulares α 1, α 2 y α 3 de una molécula de MHC de clase I que presenta una secuencia de aminoácidos SEC ID nº 11, y
 - (vi) un tercer péptido conector que presenta una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 12, 16, 17, 18, 21, 22 y 23.
16. Complejo según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque el primer polipéptido unido mediante disulfuro y el segundo polipéptido unido mediante disulfuro comprenden además:
 - un dominio CH2 de IgG1 humana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 31, 32 y 33, y
 - un dominio CH3 de IgG1 humana que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEC ID nº 34, 35 y 36.
17. Complejo según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, caracterizado porque:
 - el primer péptido conector presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21, y/o
 - el segundo péptido conector comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 22, y/o
 - el tercer péptido conector presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 12, y/o

- el dominio CH2 de la IgG1 humana presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 32 ó 33, y/o
 - el dominio CH3 de la IgG1 humana de un polipéptido unido mediante disulfuro presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 35 y el dominio CH3 de la IgG1 humana del otro polipéptido unido mediante disulfuro comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 36.
18. Ácido nucleico codificante del complejo según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17.
19. Célula huésped que comprende el ácido nucleico según la reivindicación 18.