

P-15985

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0010808**Solicitud de patente a nombre de **IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH**, domiciliada en Tübingen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **3877** notificado mediante notificación electrónica el 02 de abril de 2020, relacionado con el primer concepto técnico de fondo, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de quince (15) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1.** La reivindicación 1 se modificó con el propósito de hacer claridad en que el TCR de la invención es un TCR recombinante.
- 1.2.** Adicionalmente, en la nueva reivindicación 1 se hace claridad en que el dominio variable alfa de TCR comprende las regiones determinantes de complementariedad CDR1, CDR3 de la SEQ ID NO: 2 o CDR1, CDR3 que tiene una, dos o tres sustituciones de aminoácidos con respecto a las secuencias de CDR correspondientes de la SEQ ID NO: 2. Asimismo, se hace claridad en que la

cadena beta comprende un dominio variable beta de TCR que comprende las regiones determinantes de complementariedad CDR1, CDR3 de la SEQ ID NO: 10 o CDR1, CDR3 que tiene una, dos o tres sustituciones de aminoácidos con respecto a las secuencias CDR correspondientes de la SEQ ID NO: 10. El soporte para dichas modificaciones se encuentra en las antiguas reivindicaciones 1 y 10.

- 1.3** Las características del CDR2 del TCR de la nueva reivindicación 1 se incluyen en la nueva reivindicación 2 dado que son opcionales.
- 1.4** La nueva reivindicación 3 especifica que la cadena alfa comprende un dominio variable alfa de TCR que es al menos 90% idéntico a la SEQ ID NO: 4 y que la cadena alfa TCR comprende los CDR1, CDR2 y CDR3 de SEQ ID NO: 2. Asimismo, se especifica que la cadena beta comprende un dominio variable beta de TCR que es al menos 90% idéntico a la SEQ ID N°: 12 y que la cadena beta de TCR comprende los CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N°: 10. El soporte para dichas modificaciones se puede encontrar en la antigua reivindicación 1 y en la página 4, párrafo 2; página 5, párrafo 1; y la página 21, tabla 1 de la solicitud presentada.
- 1.5** La nueva reivindicación 4, que corresponde a la antigua reivindicación 2, ahora identifica correctamente los dominios constantes de la cadena alfa/beta como SEQ ID NO. 17/9.
- 1.6** La nueva reivindicación 8, que corresponde a la antigua reivindicación 9, especifica que el péptido IGF2BP3-001 consiste en la SEQ ID NO: 1 y que la cadena gamma y la cadena delta del TCR comprenden CDR1-3 de la SEQ ID NO: 2 y 10, respectivamente.
- 1.7** La nueva reivindicación 9 especifica que el TCR se une a las posiciones 1 y 3 a 7 del péptido IGF2BP3-001. El soporte para dichas modificaciones se puede encontrar de la página 55, último párrafo, a la página 49, 2do párrafo, y en la tabla 4 de la solicitud presentada.
- 1.8** La reivindicación 12 se modificó para hacer referencia a una línea de células hospedadoras en lugar de a una célula hospedadora. El soporte para dicha modificación se puede encontrar en la página 38, párrafo 2 de la solicitud presentada.

- 1.9** La reivindicación 14 se modificó para recitar una secuencia de pasos para llevar a cabo el método de la invención. El soporte para dicha modificación se puede encontrar en la página 36, último párrafo, a la página 34, último párrafo de la solicitud presentada.
- 1.10** La nueva reivindicación 15 está dirigida a un método *in vitro* para detectar cáncer. El soporte para dicha modificación se puede encontrar en la página 47, penúltimo párrafo de la solicitud presentada.
- 1.11** Todas las reivindicaciones relacionadas con un TCR, un ácido nucleico o un vector se modificaron para especificar que las moléculas respectivas son recombinantes. El soporte para dicha modificación se puede encontrar a lo largo de la solicitud tal como fue presentada originalmente.
- 1.12** Finalmente, las demás reivindicaciones fueron modificadas con el propósito de reenumerarlas y ajustar su correspondiente dependencia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original y que fueron realizadas siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador, con el fin de superar las objeciones de claridad, concisión y sustento en la descripción planteadas en su concepto técnico, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Modificación al título

Con el propósito de adecuar el título de la solicitud de patente al nuevo pliego reivindicatorio y teniendo en cuenta la sugerencia del examinador, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

“RECEPTORES DE LINFOCITO T RECOMBINANTES PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER”

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago de tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número igual de cláusulas que el anteriormente presentado y es, en esencia, una limitación al anterior pliego reivindicatorio.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones y que a la fecha solo se ha solicitado un solo examen de patentabilidad para esta solicitud, pero que, de acuerdo con la Título X de la Circular Única, *"el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente para patentes de invención"*, se solicita respetuosamente comunicar si, para el presente caso, la Dirección de Nuevas Creaciones considera necesario realizar un nuevo examen, para de esta forma proceder a realizar el pago de la tasa correspondiente.

4. La materia objeto del nuevo pliego reivindicatorio es una invención

El solicitante manifiesta que la materia del nuevo pliego reivindicatorio no corresponde a material biológico tal como se encuentra en la naturaleza o a aquel que puede ser aislado de ella. En particular, se hace notar que las líneas celulares definidas en las nuevas reivindicaciones no existen de manera natural, si no que han sido desarrolladas por el solicitante bajo condiciones de laboratorio. Asimismo, en el nuevo pliego reivindicatorio se hace claridad en que el TCR, el ácido nucleico y el vector son recombinantes.

Así, en vista de las modificaciones realizadas en esta oportunidad y las aclaraciones aquí presentadas, es posible manifestar que el objeto reclamado no corresponde a materia no considerada como una invención por el Artículo 15, literal (b) de la Decisión 486/00.

5. Claridad y sustento de las nuevas reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

6. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de la composición farmacéutica de la antigua reivindicación 13 *"que comprende el TCR de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, un ácido nucleico, o un vector de expresión, y/o una célula hospedadora de la reivindicación 12; así como un vehículo*

farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, excipientes y/o estabilizantes farmacéuticamente aceptables" a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos **US2012308590** (D1) y **WO2012038055** (D2), siendo D1 el estado de la técnica anterior más cercana al objeto de dicha composición.

Según el examinador, el problema técnico objetivo que la presente solicitud resuelve consiste en proporcionar una composición farmacéutica que comprende un TCR *alternativo*. El examinador es de la opinión de que esto es obvio a la luz de D2.

En este sentido, se desea llamar la atención sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *"una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación, se proceden a destacar las diferencias entre el péptido divulgado en D1 y D2, mostrando cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado que no podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el examinador, para así evidenciar la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Como primera medida, se hace notar que el documento D1 describe TCR $\alpha\beta$ de unión al péptido KIQEILTQV. Por su parte, el documento D2 describe un TCR que se une al antígeno de carcinoma de células escamosas esofágicas Nueva York 1 (NY-ESO-I). En particular, el documento D2 divulga el TCR_{CD8}-NY#13, que comprende una cadena alfa (SEQ ID NO: 40 de D2) que tiene una identidad del 96% con la SEQ ID NO: 2 y que comprende CDR1 y CDR2, pero no CDR3 de SEQ ID NO: 2; y TCR_{CD4}-NY # 7, que comprende una cadena beta (SEQ ID NO: 143 de D2) que tiene un 98% de identidad con la SEQ ID NO: 10 y que comprende CDR1 y CDR2, pero no CDR3 de la SEQ ID N.º: 10.

El documento D2 describe los TCR dirigidos hacia NY-ESO-I, mientras que el TCR de la presente solicitud se encuentra dirigido a IGF2BP3. La persona del oficio normalmente versada en la materia que tenga como objetivo proporcionar un "*TCR alternativo*" tendría como objetivo proporcionar un TCR alternativo que se una al mismo antígeno y no consideraría las enseñanzas del documento D2 para desarrollar dicho TCR alternativo. Además, la persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría ningún incentivo para combinar una cadena alfa de un TCR (TCRCD8-NY#13 del documento D2) con una cadena beta de un TCR diferente (TCRCD4-NY#7 del documento D2). Finalmente, incluso si la del oficio normalmente versada en la materia considerara las enseñanzas D2 y decidiera combinar esas dos cadenas, no llegaría al TCR de las nuevas reivindicaciones 1 u 8, porque el documento D2 no divulga las secuencias del CDR3 allí especificadas.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizaads al pliego reivindicatorio y los argumentos aquí proporcionados, es posible afirmar que la materia objeto de las nuevas reivindicaciones implica un nivel inventivo con respecto a arte previo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

7. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) Las modificaciones del nuevo pliego reivindicatorio se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) El objeto de la presente solicitud no se encuentra dentro de las excepciones del Artículo 15 de la Decisión 486, por lo que puede ser considerada una invención;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486; y
- iv) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "RECEPTORES DE LINFOCITO T RECOMBINANTES PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER" a nombre de IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos"*, (el subrayado es nuestro).

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

8. Anexos

8.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye quince (**15**) reivindicaciones.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un TCR recombinante que comprende una cadena alfa y una cadena beta, en el que la cadena alfa comprende un dominio variable de cadena alfa de TCR que comprende las regiones determinantes de la complementariedad CDR1 y CDR3 de la SEQ ID N.º 2 o CDR1 y CDR3 que tienen una, dos o tres sustituciones de aminoácidos con respecto a las secuencias CDR de la SEQ ID N.º 2; y la cadena beta comprende un dominio variable de cadena beta de TCR que comprende las regiones determinantes de la complementariedad CDR1 y CDR3 de la SEQ ID N.º 10 o CDR1 y CDR3 que tienen una, dos o tres sustituciones de aminoácidos con respecto a las secuencias CDR de la SEQ ID N.º 10, y en el que el TCR se une específicamente a un complejo de péptido IGF2BP3-001–molécula del MHC.
2. El TCR recombinante de la reivindicación 1, en el que el dominio variable alfa de TCR comprende además el CDR2 de la SEQ ID NO: 2; y en el que el dominio variable beta de TCR comprende además el CDR2 de la SEQ ID NO: 10.
3. El TCR recombinante de la reivindicación 1 o 2, en el que la cadena alfa comprende un dominio variable alfa de TCR que es idéntico al menos en un 90% a la SEQ ID NO: 4 y CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID NO: 2; y en el que la cadena beta comprende un dominio variable beta de TCR que es idéntico al menos en un 90% a la SEQ ID NO: 12 y los CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID NO: 10.
4. El TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende un dominio constante de cadena alfa de TCR y un dominio constante de cadena beta de TCR, en el que el dominio constante de cadena alfa de TCR es idéntico al menos en un 70% a la SEQ ID N.º 9, y el dominio constante de cadena beta es idéntico al menos en un 70% a la SEQ ID N.º 17.
5. El TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el dominio constante de cadena alfa comprende el dominio transmembrana alfa VIGFRILLKLVAGFNLLMTL (SEQ ID N.º 18) y el dominio constante de cadena beta

comprende el dominio transmembrana beta TILYEILLGKATLYAVLV SALVL (SEQ ID N.º 19).

6. El TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la cadena alfa y la cadena beta están fusionadas formando un TCR monocatenario.

7. El TCR de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la cadena alfa y/o la cadena beta comprende un marcador detectable, opcionalmente en el que el marcador detectable es seleccionado del grupo consistente en un radionúclido, un fluoróforo y biotina, y/o, en el que la cadena alfa y/o la cadena beta está conjugada con un agente terapéuticamente activo, opcionalmente en el que el agente terapéuticamente activo es seleccionado del grupo consistente en un radionúclido, un agente quimioterápico y una toxina.

8. Un TCR recombinante que comprende una cadena gamma y una cadena delta, en el que la cadena gamma comprende las regiones determinantes de complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N.º 2; y la cadena delta de TCR comprende las regiones determinantes de complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 de la SEQ ID N.º 10, y en el que el TCR se une específicamente a un complejo formado por un péptido IGF2BP3-001 con una molécula del MHC, en donde el péptido IGF2BP3-001 consiste en la SEQ ID NO: 1.

9. El TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el TCR se une a las posiciones 1 y 3 a 7 de dicho péptido IGF2BP3-001.

10. El ácido nucleico recombinante que codifica la cadena alfa y/o la cadena beta del TCR de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 9, o la cadena gamma y/o la cadena delta del TCR de la reivindicación 8 o 9.

11. Un vector de expresión recombinante que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 10 enlazado funcionalmente con al menos una secuencia promotora.

12. Una línea de células hospedadoras transformadas con el vector de expresión de la reivindicación 11, preferiblemente en donde dicha línea de células hospedadoras es una línea de linfocitos T, tal como una línea de linfocitos T gamma/delta o una línea de células progenitoras de linfocitos T, opcionalmente derivadas de un linfocito T o de la célula progenitora de linfocito T obtenidas de un paciente con cáncer o de un donante sano.

13. La composición farmacéutica que comprende el TCR recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, el ácido nucleico recombinante de acuerdo con la reivindicación 10, o el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 11, y/o la línea de células hospedadoras de la reivindicación 12; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, excipientes y/o estabilizantes farmacéuticamente aceptables.

14. El método para producir un TCR que se una específicamente al péptido de la SEQ ID N.º 1 cuando este es presentado por una molécula del MHC, en el que dicho método comprende las etapas de

- a) proveer una línea de células hospedadoras;
- b) transformar la línea de células hospedadoras con el vector de expresión recombinante de la reivindicación 11;
- c) seleccionar las células transformadas; y
- d) cultivar la línea de células hospedadoras en condiciones adecuadas para promover la expresión del TCR.

15. Un método *in vitro* para detectar cáncer en una muestra biológica que comprende:

- a) poner en contacto la muestra biológica con el TCR de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y
- b) detectar la unión del TCR a la muestra biológica.