

P-46706

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0001412**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. 3645 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 veintitrés (23) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Como primera medida, se modificó la antigua reivindicación 1 con el propósito de limitar la solicitud a un péptido caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 203 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como consecuencia de dicha limitación, las demás reivindicaciones dependientes han sido también modificadas.
- 1.2** Igualmente, la nueva reivindicación 1 hace claridad en el que el péptido de la invención es sintético o recombinante.
- 1.3** Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 3, 4, 14, 16, 17, 19, 21 y 28.

- 1.4** El péptido de la nueva reivindicación 3 ha sido limitado a aquel péptido que incluye enlaces no peptídicos.
- 1.5** La antigua reivindicación 6, que corresponde a la nueva reivindicación 4, no incluye el término "*en particular*".
- 1.6** En la antigua reivindicación 7, que corresponde a la nueva reivindicación 5, se hace claridad en que el ácido nucleico es un ácido nucleico recombinante no existente de manera natural. Asimismo, la modalidad opcional de dicho ácido nucleico ha sido eliminada en esta oportunidad.
- 1.7** En la antigua reivindicación 8, que corresponde a la nueva reivindicación 6, se hace claridad en que el vector de expresión es un vector recombinante.
- 1.8** En la antigua reivindicación 9, que corresponde a la nueva reivindicación 7, se hace claridad en que la invención corresponde a una línea de células hospedadoras. Igualmente, se ha eliminado la modalidad preferencial de dicha línea de células.
- 1.9** En la antigua reivindicación 11, que corresponde a la nueva reivindicación 8, se hace claridad en que el método se lleva a cabo de manera *in vitro*.
- 1.10** En la antigua reivindicación 12, que corresponde a la nueva reivindicación 9, se hace claridad en la etapas necesarias para llevar a cabo el método reivindicado.
- 1.11** En la antigua reivindicación 13, que corresponde a la nueva reivindicación 10, se hace claridad en que la materia reclamada corresponde a una línea celular de linfocitos T.
- 1.12** En la antigua reivindicación 15, que corresponde a la nueva reivindicación 11, se hace claridad en que el anticuerpo es un anticuerpo recombinante no existente de manera natural. Asimismo, la modalidad preferencial de dicho anticuerpo ha sido eliminada en esta oportunidad. El soporte para dicha modificación se encuentra en la solicitud como fue presentada originalmente, al menos en 1er párrafo de la página 81.
- 1.13** En la antigua reivindicación 18, que corresponde a la nueva reivindicación 12, se ha eliminado el componente (b).

- 1.14** En la antigua reivindicación 20, que corresponde a la nueva reivindicación 13, se hace claridad en que el receptor de linfocitos T es un receptor recombinante no existente de manera natural. Asimismo, el ligando de dicho receptor ha sido limitado al péptido que consiste en la SEQ ID NO: 203 y se hace claridad en que dicho ligando esta unido a una molécula de MHC expresada en la superficie de una célula presentadora de antígeno apropiada o de un constructo que emula a una célula presentadora de antígeno. El soporte para dicha modificación se encuentra en la solicitud como fue presentada originalmente, al menos en 1er párrafo de la página 81.
- 1.15** En la nueva reivindicación 15 se ha especificado que el ácido nucleico es recombinante y no existente de manera natural.
- 1.16** En la nueva reivindicación 16 se ha especificado que el vector es recombinante y no existente de manera natural.
- 1.17** En la nueva reivindicación 17 se ha especificado que la materia reivindicada corresponde a una línea de células recombinantes no existente de manera natural.
- 1.18** En la antigua reivindicación 26, que corresponde a la nueva reivindicación 18, se hace claridad en que el método se lleva a cabo de manera *in vitro*.
- 1.19** La antigua reivindicación 27, que corresponde a la nueva reivindicación 19, ha sido limitada a los principios activos de las reivindicaciones precedentes.
- 1.20** Se han incluido las nuevas reivindicaciones 20 y 21 dirigidas a una población de linfocitos T genéticamente modificada con un ácido nucleico que codifica para un receptor de linfocitos T reactivo con un ligando HLA y a una población de linfocitos T transducida por un lentivirus o retrovirus que comprende un ácido nucleico que codifica para un receptor de linfocitos T que es reactivo con un ligando HLA, respectivamente. El sustento para esta reivindicación se encuentra al menos en el 1er párrafo de la página 86.
- 1.21** Se presenta la nueva reivindicación 22 dirigida a un método *in vitro* para obtener una población de linfocitos T que expresan un receptor de linfocitos T reactivo con un ligando de HLA. El sustento para esta reivindicación se encuentra al menos en el 1er párrafo de la página 86.

1.22 Se presenta la nueva reivindicación 23 dirigida a una composición farmacéutica que comprende las poblaciones de las nuevas reivindicaciones 21 y 22.

1.23 Las demás reivindicaciones han sido modificadas solo para propósitos de reenumeración y para ajustar su 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, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

“PÉPTIDO RECOMBIANTE O SINTÉTICO DERIVADO DEL GEN XCR1 PARA
INMUNOTERAPIA CONTRA EL LINFOMA NO HODGKINIANO (LNH) Y OTROS TIPOS DE
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 menor número 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 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 un nuevo pago de la tasa para el examen de patentabilidad.

4. El objeto de la solicitud es una invención

El solicitante manifiesta la materia objeto del nuevo capítulo reivindicatorio no corresponde a material biológico aislado tal como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado.

En particular, el examinador objeta que el linfocito T activado de la antigua reivindicación 13 no se puede distinguir de cualquier linfocito T de origen natural que pueda unirse a dicho péptido y, por lo tanto, manifiesta que no es patentable. Al respecto, se hace notar que en el nuevo pliego reivindicatorio se hace claridad en que la materia reivindicada corresponde a *"una línea celular de linfocitos T"*, la cual corresponde a un invención desarrollada mediante métodos propios del campo de la biotecnología.

El examinador también objeta que *"el anticuerpo de la reivindicación 15 que reconoce específicamente al péptido o variante del mismo cuando está unido a una molécula MHC podría comprender un anticuerpo tal y como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, generado por un sujeto como respuesta inmune a los péptidos inmunogénicos producidos, y que el receptor de linfocitos T (TCR) de la antigua reivindicación 20 podría abarcar un sin número de moléculas que aún no han sido exploradas ni contempladas por la solicitante, incluyendo cualquier receptor de linfocito T (TCR) asociado a la membrana celular de linfocitos T CD4+ y/o CD8+ existentes en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, los cuales pueden ser activados por moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con un antígeno, que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada, por lo que considera que dicha materia no es patentable"*. Al respecto, se hace notar que estas objeciones han sido superadas mediante las modificaciones dado que el nuevo pliego reivindicatorio reclama *"una línea celular de linfocitos T, un anticuerpo recombinante no existente de manera natural, un ácido nucleico recombinante no existente de manera natural, un receptor de linfocitos T recombinante no existente de manera natural y una línea de células hospedadoras recombinantes"*.

Por lo tanto, es posible manifestar que el objeto reclamado no corresponde a materia no considerada como una invención según lo establecido en el Artículo 15, literal (b) de la Decisión 486/00.

5. El objeto de la solicitud no está exceptuado de patentabilidad

El solicitante manifiesta que el nuevo capítulo reivindicatorio no contiene la antigua reivindicación 14 señalada por el examinador como materia exceptuada de patentabilidad, por lo cual es posible manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio no busca protección para métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, ni para métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales, de manera que no se encuentra excluida de patentabilidad por el Artículo 20 literal (d) de la Decisión 486/00.

6. El objeto de la solicitud puede ser objeto de patente

El solicitante manifiesta que el nuevo capítulo reivindicatorio no contiene las antiguas reivindicaciones 10, 16 y 17 señaladas como materia no patentable, por lo cual es posible manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio no busca protección para los usos de la invención, sino para productos y procesos, los cuales son susceptibles de patentabilidad de acuerdo con el Artículo 14 de la Decisión 486/00.

7. Claridad, concisión 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 y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud. No obstante se presentan a continuación algunas aclaraciones:

7.1. Claridad y sustento de la nueva reivindicación 4

El examinador objeta que la antigua reivindicación 6 *"no se encuentra sustentada en la descripción, ya que se encabeza como "péptido" pero pretende definirse como una proteína de fusión entre los péptidos de la reivindicación independiente y la cadena invariable asociada al antígeno (HLA-DR), por lo que, la parte caracterizante de la reivindicación no corresponde con el objeto del preámbulo; Además, no existe evidencia en el capítulo descriptivo que dichas moléculas presenten una asociación de tipo covalente, por lo que no es posible que se encuentren dentro de una misma secuencia de aminoácidos, en consecuencia no corresponderían a una proteína de fusión. En este punto es importante mencionar que la asociación entre los péptidos inmunogénicos y los receptores de HLA-DR se da por interacciones no covalentes"*. por lo que sugiere al

solicitante eliminar las reivindicaciones que refieran a proteínas de fusión no desarrolladas.

Al respecto, se hace notar que la actual reivindicación 4 recita *"El péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dicho péptido es parte de una proteína de fusión y está fusionado a los aminoácidos N-terminales de la cadena invariante (Ii) asociada al antígeno HLA-DR"*. El sustento para dicho péptido se encuentra en la solicitud como fue presentada originalmente, al menos en el ejemplo 3 y a lo largo de la descripción en donde se divulga al menos que:

"un péptido conforme a la presente invención, además de la secuencia conforme a la SEQ ID N.º 203, o una variante de la misma contiene segmentos adicionales de aminoácidos localizados en los extremos N- y/o C-terminal que no forman parte necesariamente del péptido que funciona como un epítipo para el epítipo de moléculas MHC." (véase el penúltimo párrafo de la página 71)

"No obstante, dichos segmentos pueden ser importantes para facilitar la introducción eficaz del péptido conforme a la presente invención en las células. En una forma de realización de la presente invención, el péptido es una parte de una proteína de fusión que comprende, por ejemplo, los 80 aminoácidos N-terminales de la cadena invariable asociada al antígeno HLA-DR (p33, en lo sucesivo "Ii") tal y como aparece en el NCBI, número de acceso de GenBank X00497" (véase el párrafo que conecta las páginas 71 y 72)

La descripción también divulga que:

"un método in vitro para producir linfocitos T activados, comprendiendo dicho método la puesta en contacto en condiciones in vitro de linfocitos T con moléculas MHC humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada por tiempo suficiente para activar los linfocitos T de una manera específica de antígeno, siendo el antígeno un péptido conforme a la invención." (véase el 2do párrafo de la página 116)

"Preferentemente se emplea una cantidad suficiente del antígeno con una célula presentadora de antígeno. Preferiblemente, la célula de mamífero carece del transportador de péptidos TAP o bien este se presenta en un reducido o funciona defectuosamente. Las células adecuadas que carecen del transportador de péptidos TAP incluyen las linfocitos T2, RMA- - 117 - S y de Drosophila. TAP es el

transportador relacionado con el procesamiento de los antígenos.” (véase el 3er párrafo de la página 116)

“Preferentemente, la célula hospedadora no expresa sustancialmente moléculas MHC de clase I antes de la transfección.” (véase el párrafo que conecta las páginas 116 y 117)

“Si una célula presentadora de antígeno es transfectada para expresar un epítipo de ese tipo, la célula comprenderá preferentemente un vector de expresión capaz de expresar un péptido que contenga la SEQ ID N.º 203, o una secuencia de aminoácidos variante de la misma” (véase el 2do párrafo de la página 117)

Adicionalmente, se hace notar que para la solicitud NC2018/0008239 su Oficina considero que una reivindicación equivalente cumplía con los requerimientos de patentabilidad.

Por lo tanto, en vista de las aclaraciones aquí proporcionadas, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción sobre este respecto.

7.2 Claridad, concisión y sustento de la nueva reivindicación 16 y 17

El examinador también señala que: *“Las reivindicaciones 18 y 19 no son claras ni presentan sustentado en el capítulo descriptivo porque definen un kit en términos de características opcionales, al indicar que este puede comprender hasta un máximo de cuatro componentes descritos según las opciones (a) a (d). Adicionalmente, el conjunto de componentes no se define a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una combinación de componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) con propiedades distintas, dirigidas a un único propósito o efecto técnico. Cabe resaltar que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, entre los componentes, es necesaria para el propósito final. En este sentido el indicar que el kit se caracteriza porque comprende “(a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica que contiene el o los péptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 (...); (b) opcionalmente, un segundo recipiente que contiene una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada (...)”, no demuestra ningún tipo de asociación de componentes que interactúen de manera directa para generar un efecto técnico específico, sino por el contrario se evidencia la funcionalidad*

de cada componente de manera individual. Agregado a lo anterior, el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 5 - Radicado N° NC2019/0011574 del 18 de octubre de 2019) no presenta soporte para el desarrollo de un conjunto de componentes que comprenda alguno de los componentes descritos según las opciones (a) a (d). Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones necesarias”.

Al respecto, se hace notar que en la antigua reivindicación 18, que corresponde a la nueva reivindicación 12, se ha eliminado el componente (c), de manera que el nuevo kit se encuentra limitado al componente (a) y (b). Además, se han eliminado los componentes opcionales y las instrucciones para su uso, de manera que los componentes del numeral (a) se encuentran limitados a los ingredientes activos.

Es importante destacar que la persona del oficio normalmente versada en la materia no requeriría de una divulgación particular para poder llevar a cabo dicho kit, más allá de las características esenciales del péptido de la invención. Además, se hace notar que la descripción tal como fue presentada originalmente divulga dicho kit al menos en el 2do párrafo de la página 121.

Por lo tanto, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción sobre este respecto.

7.3 Concisión y sustento de la nueva reivindicación 19

El examinador objeta que la antigua reivindicación 27 “no presenta sustento en los ejemplos divulgados en la descripción que demuestre la producción de una composición farmacéutica que comprenda un principio activo seleccionado del grupo que consiste de i) un receptor de linfocito T reactivo con el péptido de la SEQ ID NO: 203 y/o un complejo péptido-MHC; ii) un anticuerpo soluble o unido a membrana que reconoce específicamente el péptido de la SEQ ID NO: 203; iii) una proteína de fusión que comprende un péptido de la SEQ ID NO: 203, y los aminoácidos N-terminales 1 a 80 de la cadena invariable asociada a antígeno HLA-DR; y iv) un aptámero que reconozca el péptido de la SEQ ID NO: 203 unido a una molécula MHC. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones necesarias y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las composiciones farmacéuticas producidas de acuerdo con lo sustentado en la descripción.”

Al respecto, el solicitante manifiesta respetuosamente que la descripción sí divulga la invención de manera clara y suficientemente completa para que la persona

normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda llevarla a cabo, ya que los ejemplos consignados en la descripción evidencian un desarrollo concreto y explícito de un péptido que consiste en la SEQ ID No. 203. El solicitante hace notar que una persona del oficio normalmente versada en la materia no requería de ejemplos concretos para poder llevar a cabo las demás invenciones relacionadas con dicho péptido que consiste en la SEQ ID No. 203.

8. Suficiencia de la descripción

En relación con la descripción de la invención, el solicitante respetuosamente desea manifestar que ésta divulga la invención de una manera clara y suficiente a fin de que una persona normalmente versada en la materia técnica puede llevarla a cabo, ya que la descripción muestra un desarrollo lógico y concreto para la producción de todos los elementos que se pretenden proteger mediante la solicitud, más aún a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio.

Adicionalmente, el solicitante desea manifestar que el alcance de la invención no puede estar dado por ejemplos, de hecho, los ejemplos pueden ser optativos, dado que si fuera ese el caso entonces debería proporcionarse ejemplos de cada una de las posibilidades de una invención, por ejemplo, en el caso de patentes químicas con fórmulas Markush se tendría que presentar entonces ejemplos para cada una de las posibilidades de sustituyentes dentro de una estructura; o de todas las alternativas determinadas de una formulación farmacéutica para cada uno de los posibles excipientes, lo cual no es requerido por ninguna oficina de patente a nivel mundial. Más bien, las oficinas de patentes admiten que los ejemplos muestren formas preferidas de llevar a cabo la invención, pero en ningún caso consideran que sean éstos las únicas maneras posibles de realizar la invención y que su presencia sea obligatoria en la descripción.

Por lo tanto, se solicita de manera respetuosa retirar la objeción.

9. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad del péptido de la antigua reivindicación 1 a 5, 7 a 9 y 11, a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento D1 (US20030124627, titulado: "*Diagnostic and therapeutic compositions and methods Related to Chemokine (C Motif) XC Receptor 1 (CCXCR1), A G Protein-Coupled Receptor (GPCR)*").

El examinador señala que las características esenciales del péptido de la antigua reivindicación 1 "(...) *caracterizado porque comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 203, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho péptido tiene una longitud total de 8 a 30 aminoácidos*" ya habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga péptidos antigénicos derivados de la secuencia de aminoácidos de CCXCR1 que comprende la secuencia de aproximadamente 20 aminoácidos de las SEQ ID NO: 3 a 7 (Pág. 21, párrafo [0398], Pág. 35, Ejemplo 1), estos péptidos fueron seleccionados para la generación de anticuerpos que reconozcan a CCXCR1 en ensayos para la detección de rinitis alérgica, artritis reumatoide, carcinomas, en muestras de pacientes (Pág. 5, párrafo [0169-0171]). En particular, el examinador indica que dentro de los péptidos seleccionados se divulga la secuencia de 20 aminoácidos SEQ ID NO: 4 que presenta un 100% de identidad con el péptido de la SEQ ID NO: 203 de la presente solicitud. Por lo tanto, el examinador considera que la materia reivindicada no es nueva.

A este respecto, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Por lo tanto, si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes.

Así, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el "*conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*", según define como el estado de la técnica el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo divulgado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo, mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación del estado de la técnica.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica, no quiere ello decir, desde luego, que la invención

deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: *"hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria"* (Ibídem, páginas 53 y 54) (el subrayado es nuestro).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.
- Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido, sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce este despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida de forma TOTAL Y ABSOLUTA en el estado de la técnica divulgado en el documento D1, lo cual no sucede con los elementos de la presente solicitud.

De acuerdo con las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, la nueva reivindicación 1 reclama un péptido sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 203, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual corresponde a la secuencia **ILDTIFHKV** con nueve aminoácidos de longitud. En contraste, como se observa en la Figura 1 del Oficio en cuestión, el documento D1 describe el péptido **SSILDTIFHKVLSSGCDYSE** de la SEQ ID NO: 4 con un total de 20 aminoácidos de longitud, el cual difiere del péptido de la presente invención en que contiene más aminoácidos y en conjunto representa una secuencia diferente. Por lo tanto, el polipéptido del documento D2 que comprende un segmento de 9 aminoácidos correspondiente a la SEQ ID No. 203 no anticipa un péptido sintético que consiste en la SEQ ID No. 203.

Así, dado que el documento D1 no divulga de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la presente solicitud, es posible manifestar que la

solicitud de las nuevas reivindicaciones 1 a 23 cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

10. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que la altura inventiva de la proteína de fusión de la antigua reivindicación 6 está afectada por los documentos D2 (WO2015193359) y D1 (US20030124627), siendo D2 considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención reclamada

En particular, el examinador manifiesta que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 6 y el péptido divulgado en el documento D2 consiste en que la proteína de fusión reclamada se caracteriza por comprender el péptido la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 203. Sin embargo el examinador considera que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la solicitud no presenta sustento con pruebas técnicas que demuestre el desarrollo de una proteína de fusión entre el péptido que comprende la SEQ ID NO: 203 y los aminoácidos N-terminales de la cadena invariable asociada al antígeno (HLA-DR). Por lo tanto, el examinador considera no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reivindicada.

En este sentido, hacemos notar 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, deseamos aclarar que los antecedentes citados por el examinador no sugieren ni hacen evidentes las ventajas técnicas del péptido reivindicado por la presente solicitud, al menos por las razones expuestas a continuación:

Como primera medida, se hace notar que la antigua reivindicación 1 se modificó con el propósito de limitar a solicitud a un péptido sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 203, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho péptido corresponde a la secuencia de aminoácidos **ILDITIFHKV**, la cual tiene una longitud total de 9 aminoácidos. Dicha limitación se aplica también al objeto de la nueva reivindicación 4, la cual hace referencia a un péptido sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 203, y caracterizado además porque dicho péptido es parte de una proteína de fusión, y está fusionado a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena invariante (Ii) asociada al antígeno HLA-DR.

En segundo lugar, se hace notar que el documento D2 no describe un péptido sintético que consiste en la SEQ ID No. 203, ni su presentación abundante en células de melanoma o su idoneidad como epítipo de linfocitos T para activar tales células. El documento D1 por su parte describe un polipéptido que comprende un segmento de 9 aminoácidos correspondiente a la SEQ ID No. 203 en un contexto diferente, a saber, el desarrollo de un ensayo para la detección de una mayor posibilidad de rinitis alérgica en un paciente humano, y no en el contexto de identificación de epítopos de linfocitos T. La persona del oficio normalmente versada en la materia en busca de epítopos de linfocitos T adecuados, no habría tenido una motivación para combinar estos documentos y/o una expectativa de éxito de llegar así a un péptido sintético que consiste específicamente en la SEQ ID No. 203, puesto que las enseñanzas del documento D2 divulgan un panel completamente diferente de péptidos en diferentes tejidos, y el documento D1 que se relaciona con el desarrollo de un ensayo para la detección de una mayor posibilidad de rinitis alérgica en un paciente humano. Por lo tanto, la combinación de estos documentos no ayuda a llegar a la materia específica de la presente invención. Ni el documento D1 ni el documento D2, solos o en combinación, indican o sugieren un péptido sintético que consiste en la SEQ ID N° 203 y que es un epítipo de linfocitos T adecuado para activar linfocitos T en contra de entidades tumorales particulares.

La presente solicitud proporciona amplia evidencia técnica de que el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 203 no es simplemente una alternativa y que no es obvio a la luz de la divulgación en los documentos citados por el examinador, sino que está asociado con un avance inventivo.

En primer lugar, en la descripción se muestra que el péptido de acuerdo con la SEQ ID N° 203 se presenta en exceso en las células de melanoma (p. 40, Tabla 4A).

Debe notarse que estos datos demuestran que dicho péptido se presenta de manera diferencial en las superficies celulares de los tejidos tumorales primarios, pero no en los respectivos tejidos normales, no cancerosos, es decir, que dicho péptido es accesible para las células inmunes. De hecho, este es un requisito previo importante para que un péptido pueda ser considerado un marcador o un blanco adecuado para la intervención inmunoterapéutica en un cáncer respectivo. Esto no debe confundirse y no se correlaciona automáticamente con los hallazgos que indican la sobreexpresión de un gen particular dentro de las células.

Además, en la descripción de la presente solicitud los datos de sobrerepresentación obtenidos por LC-MS se han complementado con un análisis de cuantificación de péptidos blanco absolutos en muestras tumorales, ya que además es deseable que el antígeno respectivo no solo esté presente en un tipo de tumor (en comparación con el tejido normal), sino que también esté presente en altas concentraciones (es decir, con un alto número de copias por célula). Como se muestra en la Tabla 8 en la página 137 de la solicitud presentada, se ha encontrado que el péptido que consiste en la SEQ ID Nº 203 es uno de los péptidos blanco más abundantemente expresados en muestras tumorales ("+++"), sobrerepresentado muchísimo más; ver leyenda de la Tabla 8).

Además, dicho péptido tiene una puntuación de unión a MHC muy alta ("+++"), Tabla 11, página 153). Esto indica que dicho péptido tiene una gran afección por la molécula de MHC, lo que evita la disociación de los complejos de MHC. Esto es importante ya que el péptido tumoral en complejo con MHC representa el epítipo para anticuerpos y receptores de linfocitos T implicados en agentes inmunoterapéuticos.

Los datos de estos estudios que permiten definir el perfil del péptido a múltiples niveles, proporcionan evidencia y una justificación razonable sobre una aplicabilidad terapéutica y la eficacia del péptido que consiste en la SEQ ID No. 203 como péptido blanco asociado a tumores.

En conjunto, en contraste con los documentos del arte previo citados el examinador, la presente solicitud demuestra selectiva y específicamente la relevancia del péptido reclamado, en particular en relación con un tipo específico de cáncer. El péptido reivindicado no constituye una selección arbitraria, sino que de hecho está asociado con un efecto inesperado en relación con las enfermedades aquí descritas. Este efecto no se divulga ni se sugiere en ninguno de los documentos citados.

Por lo tanto, la presente invención tal como se define en el pliego reivindicatorio modificado está asociado con un nivel invento.

10. Conclusiones

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

- i) Las modificaciones aquí presentadas cumplen con las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) La materia de la presente solicitud no se encuentra dentro de la materia no considerada como invención por el Artículo 15 de la Decisión 486;
- iii) La materia del nuevo pliego reivindicatorio no se encuentra excluida de patentabilidad por el Artículo 20 literal (d) de la Decisión 486/00.
- iv) La materia de la presente solicitud puede ser objeto de patente de acuerdo con el Artículo 14 de la Decisión 486;
- v) La materia objeto de las actuales reivindicaciones es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 28 y 30 de la Decisión 486;
- vi) El objeto de las nuevas reivindicaciones no se encuentra anticipado por el estado de la técnica, cumpliendo con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486;
- vii) La materia de las nuevas reivindicaciones no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486;

Así, respetuosamente se solicita al examinador reconocer la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "Péptido recombinante o sintético derivado del gen XCR1 para inmunoterapia contra el linfoma no hodgkiniano (LNH) y otros tipos de cáncer" a nombre de IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH y, por lo tanto, conceder el privilegio de patente, si los cumplierse; 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).

11. Anexos

11.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye veintitrés (**23**) reivindicaciones.

Señora Directora,


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

P-46706

Rta. a Oficio No. 3645

SEQ ID No. 203

REIVINDICACIONES

- 1.** Un péptido sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 203, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 2.** El péptido de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho péptido tiene la capacidad de unirse a una molécula MHC de clase I o II, y en donde dicho péptido, cuando se une a dicho MHC, es capaz de ser reconocido por linfocitos T CD4 y/o CD8.
- 3.** El péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.
- 4.** El péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho péptido es parte de una proteína de fusión, y está fusionado a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena invariante (Ii) asociada al antígeno HLA-DR.
- 5.** Un ácido nucleico recombinante no existente de manera natural, caracterizado porque codifica para un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2.
- 6.** Un vector de expresión recombinante caracterizado porque expresa el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 5.
- 7.** Una línea de células hospedadoras recombinantes caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a

4, el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 5, o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 6.

- 8.** Un método *in vitro* para producir el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el método comprende cultivar la línea de células hospedadoras recombinantes no existentes de manera natural de acuerdo con la reivindicación 7 que presenta el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o que expresa el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 5, o que porta el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 6, y aislar el péptido de las células de la línea de células hospedadoras recombinantes no existente de manera natural o de su medio de cultivo.
- 9.** Un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, caracterizado porque el método comprende (i) proveer un linfocito T *in vitro*, (ii) proveer moléculas MHC de clase I o II cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno o un constructo artificial que emula a una célula presentadora de antígeno, en donde dicho antígeno es el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, (iii) poner en contacto dicho linfocito T *in vitro* con dichas moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno como se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o un constructo artificial que emula a una célula presentadora de antígeno, activando así dichos linfocitos T de un modo específico de antígeno, y (iv) aislar dicho linfocito T activado.
- 10.** Una línea celular de linfocitos T activados producida por el método de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque reconoce selectivamente a una célula que presenta un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 11.** Un anticuerpo recombinante no existente de manera natural, soluble o unido a la membrana, caracterizado porque reconoce específicamente el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, cuando está unido a una molécula MHC expresada en la superficie de una célula presentadora de

antígeno apropiada o de un constructo que emula a una célula presentadora de antígeno.

12. Un kit caracterizado porque comprende:

- (a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica que contiene el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 5, el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 6, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la reivindicación 7, la línea celular de linfocitos T activados de acuerdo con la reivindicación 10, o el anticuerpo recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 11, en solución o en forma liofilizada;
- (b) un segundo recipiente que contiene una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.

13. Un receptor de linfocitos T recombinante soluble o unido a membrana no existente de manera natural, que es reactivo con un ligando HLA, caracterizado porque dicho ligando en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO. 203 y está unido a una molécula MHC expresada en la superficie de una célula presentadora de antígeno apropiada o de un constructo que emula a una célula presentadora de antígeno.

14. El receptor de linfocitos T de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 13, caracterizado porque dicho receptor de linfocitos T se provee como una molécula soluble y está dotado de otra función efectora como un dominio inmunoestimulador o una toxina.

15. Un ácido nucleico recombinante no existente de manera natural, caracterizado porque codifica para un TCR de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14.

16. Un vector de expresión recombinante caracterizado porque es capaz de expresar el ácido nucleico recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 15.

- 17.** Una línea de células hospedadoras no existente de manera natural caracterizada porque comprende el ácido nucleico recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 15, o el ácido nucleico recombinante no existente de manera natural que codifica para un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 11, o el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 16.
- 18.** Un método *in vitro* para producir el receptor de linfocitos T no existente de manera natural de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, caracterizado porque dicho método comprende cultivar una línea de células hospedadoras de acuerdo con la reivindicación 17 y aislar dicho receptor de linfocitos T de dicha línea de células hospedadoras y/o de su medio de cultivo.
- 19.** Una composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo seleccionado del grupo que consiste en
- a) un péptido de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4,
 - b) un receptor de linfocitos T recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 13;
 - c) un ácido nucleico recombinante no existente de manera natural de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 15 o un vector de expresión recombinante de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 16,
 - d) una línea de células hospedadoras de acuerdo con las reivindicaciones 7 o 17,
 - e) una línea celular de linfocitos T activados de acuerdo con la reivindicación 10;
 - f) un anticuerpo recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 11, o el receptor de linfocitos T soluble no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 13 o 14,
- 20.** Una población de linfocitos T genéticamente modificada con un ácido nucleico que codifica para un receptor de linfocitos T reactivo con un ligando HLA, caracterizada porque los linfocitos de dicha población de linfocitos T expresan un receptor de linfocitos T que es reactivo con un ligando HLA que consiste en el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

21. Un población de linfocitos T transducida por un lentivirus o retrovirus que comprende un ácido nucleico que codifica para un receptor de linfocitos T que es reactivo con un ligando HLA, en donde los linfocitos de dicha población de linfocitos T expresan un receptor de linfocitos T que es reactivo con un ligando HLA que consiste en el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

22. Un método *in vitro* para proveer una población de linfocitos T que expresa un receptor de linfocitos T reactivo con un ligando HLA que consiste en el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el método comprende los pasos de:

- a) clonar ácidos nucleicos que codifican para cadenas alfa de TCR y/o beta de TCR reactivas con un ligando HLA en un vector de expresión de retrovirus gamma o lentivirus, en el que dicho ligando es el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3;
- b) generar virus recombinantes con especificidad de antígeno y avidéz funcional por dicho ligando de HLA que es el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3;
- c) transducir una población de linfocitos T objetivo con el virus recombinante de b);
- d) expandir la población de linfocitos T de c).

23. Una composición farmacéutica que comprende la población de linfocitos T de acuerdo con la reivindicación 20 o la población de linfocitos T de acuerdo con la reivindicación 21.