

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0011688

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “RECEPTORES DE LINFOCITOS
T QUE RECONOCEN ANTÍGENOS PRAME”**

Solicitante: IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

Nuestra Ref.: P2022/200009

RESPUESTA AL OFICIO No. 2634, NOTIFICADO EL 01 DE MARZO DE 2022
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad Solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo el 26 de enero de 2022. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 y 9 a 15;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 9 y 19 a 35, las cuales encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 1 a 8 y 16 a 25;
- se eliminan las referencias a porcentajes de identidad a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;

- se reemplaza la expresión “*constructo reconocedor de antígeno*” por “*receptor de linfocitos T (TCR)*” en el preámbulo de las Reivindicaciones 1 a 6 y 16, lo cual encuentra soporte en la página 1 del Capítulo Descriptivo;
- se limita la Reivindicación 1 al TCR recombinante definido en el ítem (i). Asimismo, se limita el número de mutaciones en las secuencias de las CDRs a no más de una;
- se limita la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 2) a las SEQ ID NOs: 2, 196 y 8;
- se limita la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 6) al TCR definido en el ítem (viii);
- se elimina el ítem (i) de la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 7);
- se limita el péptido PRAME referido en los métodos de las nuevas Reivindicaciones 14 y 16 (antiguas Reivindicación 21 y 23, respectivamente) a la SEQ ID NO: 97. Esta modificación encuentra soporte en las páginas 4 y 5 del Capítulo Descriptivo;
- se elimina la palabra “*pasos*” en la nueva Reivindicación 15 (antigua Reivindicación 22);
- se ajustan la numeración y las dependencias de las reivindicaciones de acuerdo con las anteriores modificaciones.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo, ya que reclama “*un constructo reconocedor de antígeno*” que se une a la SEQ ID NO: 97 y, refiere como características estructurales siete posibles opciones para cuatro de sus regiones determinantes de complementariedad (CDRs), cada una de las cuales puede comprender hasta dos modificaciones con un aminoácido conservativo, y la totalidad de las mismas no se ilustran en el Capítulo Descriptivo. El Despacho sugiere

- restringir la reivindicación a una generalización razonable de las estructuras exploradas en la solicitud;
- la Reivindicación 2 no es clara, porque se refiere a una variante del constructo reconocedor de antígeno que comprende una sustitución en la primera o última posición de cada uno de sus CDRs, sin embargo, la solicitud no ha explorado las referidas variantes;
 - la Reivindicación 3 no es clara, porque se refiere al CDR2 del constructo reconocedor de antígeno de la Reivindicación 1, pero incluye veintidós secuencias para dicho CDR, sin referir a qué tipo de cadena alfa, beta o gamma pertenece cada secuencia, ni relacionar cada secuencia con cada una de las opciones estructurales i) a vii) incluidas en la Reivindicación 1;
 - la Reivindicación 6 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo, ya que se refiere a la región variable de cadena alfa y beta del constructo reconocedor de antígeno y, menciona que: *“tiene al menos 90% de identidad con (...)”* secuencias de referencia, lo cual es impreciso e impide establecer la estructura exacta de todas las variantes reclamadas;
 - la Reivindicación 7 no es clara, porque reclama un TCR que comprende regiones constantes de cadena alfa y beta *“al menos 90%, 95% (...)”* idénticas a las secuencias de referencia suministradas, lo cual es impreciso e impide establecer la estructura de las variantes reclamadas;
 - la Reivindicación 16 no es clara, ya que reclama más de un único producto en su preámbulo al referirse a *“dos ácidos nucleicos recombinante separados (...)”*, cuando únicamente es permisible reclamar un único objeto por reivindicación. El Despacho sugiere referir un único producto por reivindicación;
 - las Reivindicaciones 18 a 25 no son claras, porque se refieren a un método que comprende *“un constructo reconocedor de antígeno”* y/o un *“TAA”*, pero todos los constructos explorados en la solicitud son receptores de células T (TCRs) y los péptidos TAA tiene secuencias específicas. El Despacho sugiere señalar en la reivindicación que el constructo es un TCR y/o referir las secuencias de aminoácidos de los péptidos a reconocer;
 - la Reivindicación 21 no es clara y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo, ya no menciona el antígeno a reconocer y la estructura del constructo reconocedor de antígeno que es un TCR con seis CDRs específicos, siendo que, dichas condiciones son esenciales para la reproducción del

- método. Además, la solicitud no ha explorado cualquier método *in vitro* para detectar cualquier péptido;
- la expresión: “*el método comprende las etapas pasos de*” en la Reivindicación 22 no es clara, ya que su redacción es incoherente.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla (o reproducirla) porque el constructo reconocedor de antígeno puede comprender únicamente cuatro regiones determinantes de complementariedad (CDRs), cada una de las cuales puede comprender dos sustituciones en cualquier posición de cada CDR por cualquier aminoácido conservativo. Sin embargo, la solicitud únicamente ha explorado productos de tipo receptores de células T (TCR) que corresponden a alguna de las siguientes opciones estructurales: (a) R11P3D3 (SEQ ID NO: 1-12) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (Figura 8) y su variante (Figura 30), (b) R16P1C10 (SEQ ID NO: 13-24 y 197) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (Figura 9), (c) R16P1E8 (SEQ ID NO: 25-36 y 198) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (Figura 10), (d) TCR R17P1A9 (SEQ ID NO: 37-48 y 199) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (Figura 11), (e) R17P1D7 (SEQ ID NO: 49-60 y 200) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (Figura 12), R17P1G3 (SEQ ID NO: 61-72 y 201) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (Figura 13) y (f) R17P2B6 (SEQ ID NO: 73-84 y 202) que está restringido al PRAME-004 presentado por HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (Figura 14).

Con respecto a los argumentos presentados en respuesta al primer examen de fondo, el Despacho señala que teniendo en cuenta la amplitud del objeto reclamado, la molécula no está caracterizada por su estructura completa, ya que la mínima unidad estructural y funcional de una molécula de reconocimiento de un antígeno corresponde a sus seis CDRs de unión al antígeno, y es precisamente esta definición estructural completa lo que hace que la reivindicación independiente sea autosuficiente y le permita a la persona medianamente versada en la materia reproducir la invención. El Despacho agrega que la intención del Solicitante es abarcar otras moléculas de reconocimiento de antígenos (no desarrolladas), como por ejemplo, moléculas de anticuerpos, pero sostiene como innecesario incluir la estructura mínima funcional para cualquiera de dichas moléculas de reconocimiento antigénico, que corresponde a las seis CDRs de unión al antígeno.

Adicionalmente, el Despacho indica que, si bien las CDR3 y CDR1 de las cadenas gamma y beta del TCR son las principales regiones hipervariables responsables del reconocimiento a un antígeno de interés, algunos estudios han demostrado que la CDR2, presente en la cadena alfa y beta del TCR, está fuertemente involucrada en el reconocimiento al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Aunado a lo anterior, *Burrows S. R. et al., 2010*¹ y *Roomp K. et al., 2011*², proporcionan evidencia de que todas las regiones de las CDRs en el TCR ocasionalmente pueden interactuar tanto con el antígeno como con la molécula de MHC, y todos los residuos del antígeno peptídico son capaces de interactuar con el TCR, aunque las más frecuentes interacciones establecidas ocurren en las posiciones 4 y 5 del péptido. Incluso, se ha determinado que existe una importante interacción entre las CDR1 y CDR2 del TCR y el antígeno peptídico, así como, una fuerte interacción entre la CDR3 y la molécula del MHC. Así las cosas, el Despacho afirma que es indispensable definir el TCR recombinante a partir de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir en términos de las tres CDRs de la cadena alfa y de las tres CDRs de la cadena beta.

b- i) En respuesta a las anteriores objeciones, llamo en primer lugar la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto del presente memorial. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 2 y 9 a 15, se eliminó el ítem (i) de la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 7), y se eliminó la palabra “pasos” en la nueva Reivindicación 15 (antigua Reivindicación 22), por lo que considero superadas las objeciones correspondientes con las modificaciones realizadas.

Adicionalmente, y sólo con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, se eliminaron las referencias a porcentajes de identidad a lo largo del Capítulo Reivindicatorio y se reemplazó la expresión “*constructo reconocedor de antígeno*” por “*receptor de linfocitos T (TCR)*” en el preámbulo de las Reivindicaciones 1 a 6 y 16. Asimismo, se limitó el alcance de la Reivindicación 1, de forma tal que ahora se reclama únicamente el TCR recombinante definido en el ítem (i). Igualmente, la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3) fue limitada a las SEQ ID NO: a las SEQ ID NOs: 2, 196 y 8, mientras que la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 6) se limitó al TCR definido en el ítem (viii).

¹ Burrows, S.R. *et al.* 2010. Hard wiring of T cell receptor specificity for the major histocompatibility complex is underpinned by TCR adaptability. PNAS; 107(23): pp. 10608-10613.

² Roomp, K. & Domingues, F.S. 2011. Predicting interactions between T cell receptors and MHC-peptide complexes. Molecular Immunology, 48(4): pp. 553-562.

Finalmente, se limitó el péptido PRAME referido en los métodos de las nuevas Reivindicaciones 14 y 16 (antiguas Reivindicación 21 y 23, respectivamente) al péptido de SEQ ID NO: 97.

Así las cosas, la materia reclamada corresponde a una generalización razonable y limitada de la materia ejemplificada en el Capítulo Descriptivo, de tal forma que el alcance y límites de la protección reclamada en las reivindicaciones, contrario a presentar una excesiva complejidad para determinar la extensión del objeto que se busca proteger, resulta completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia.

De manera similar, el Capítulo Descriptivo divulga suficientemente la invención para que una persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla sin necesidad de acudir a experimentación adicional exhaustiva y sus enseñanzas son totalmente compatibles con el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En este punto, el Solicitante se permite resaltar que la persona medianamente versada en la materia está en capacidad de evaluar si los TCRs recombinantes exhiben las propiedades funcionales descritas sin necesidad de recurrir a experimentación adicional indebida. Al respecto, cabe resaltar que una descripción detallada de al menos un modo de ejecutar la invención debe ser incluida en el Capítulo Descriptivo. Dado que la solicitud está dirigida a una persona con conocimientos medios en el campo técnico, no es necesario ni deseable incluir detalles bien conocidos en dicho campo técnico, solamente aquellas características esenciales que resultan indispensables para reproducir la invención por parte de la persona medianamente versada en la materia. En el presente caso, el Capítulo Descriptivo contiene diferentes ejemplos que detallan ensayos de liberación de IFN γ de ocho moléculas de TCR diferentes (véanse Ejemplos 1 a 8 del Capítulo Descriptivo), en donde dichas moléculas son incubadas con el péptido PRAME objetivo o variantes con sustituciones de alanina y treonina, y en donde dicha liberación de IFN γ indica la unión de la molécula de TCR al péptido diana. Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia podría establecer como evaluar la unión del constructo de reconocimiento de antígeno modificado al péptido diana, a alguna de sus variantes, sin tener que recurrir a experimentación adicional indebida. El Solicitante se permite señalar que el Capítulo Descriptivo proporciona varios ejemplos de modalidades alternativas, y que la solicitud contiene suficiente información para que la persona medianamente versada en la materia, utilizando sus conocimientos del campo técnico, pueda llevar a cabo la invención sobre el alcance completo reclamado sin recurrir a experimentación adicional indebida y sin necesidad de aplicar actividad inventiva.

No obstante, y sin perjuicio de las limitaciones realizadas, es importante resaltar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar su amplitud, siempre y cuando cumpla con el requisito de unidad de invención y no exista arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Reclamar exclusivamente los TCRs recombinantes ejemplificados en el Capítulo Descriptivo limita de manera injusta el concepto inventivo desarrollado por los inventores, y permitiría que un tercero tomara ventaja del conocimiento divulgado por esta solicitud sin cometer una infracción, desdibujando así completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. Por lo anterior, solicito respetuosamente al Despacho retirar la objeción correspondiente.

ii) Ahora bien, con respecto a la supuesta necesidad de definir la secuencia de la CDR2 de las moléculas reclamadas, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho por las razones que expongo a continuación:

En primer lugar, me permito reiterar que la Reivindicación 1 ahora se encuentra dirigida a un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante que se une específicamente al péptido antigénico denominado Antígeno Expresado Preferencialmente en el Melanoma (PRAME) de acuerdo con la SEQ ID NO: 97 que comprende un dominio variable alfa de TCR y un dominio variable beta TCR o un dominio variable gamma de TCR y un dominio variable delta de TCR, y en donde dichos dominios están definidos estructuralmente por las secuencias de aminoácidos de las CDR1 y CDR3. La persona medianamente versada en la materia podría comprender de forma inequívoca que la unión específica a un antígeno particular está mediada por los dominios variables que reconocen del constructo de reconocimiento de antígeno, en particular las CDRs, y que dicha unión ocurre independientemente de si dichos dominios variables están presentes dentro de un TCR, o si se encuentran en una molécula multiespecífica (por ejemplo, biespecífica) que contenga dominios variables adicionales. En este sentido, considero que la materia reclamada en la Reivindicación 1 está definida por sus características técnicas esenciales, lo que permite determinar clara e inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

En segundo lugar, con respecto a los documentos citados por dicho Despacho, me permito resaltar que las conclusiones de los mismos dan soporte a las afirmaciones hechas en respuesta al primer examen de fondo en relación con la baja participación de las CDR2 en

la interacción de una molécula de reconocimiento de antígeno y un blanco determinado. En particular, el artículo de Roomp & Domingues (2011) utiliza un análisis de estructura cristalina para evaluar las interacciones entre complejos TCR-MHC-péptidos. La Tabla 2 muestra las interacciones entre las CDRs con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) o el péptido. Mientras que las CDR1a, CDR1b, CDR3a y CDR3b están en contacto con varios residuos de aminoácidos del péptido, las CDR2a y CDR2b únicamente se unen a los residuos de aminoácidos del MHC. El mapa de calor de la Figura 3 del artículo citado por el Despacho confirma que solamente se dan pocos contactos esporádicos entre los residuos de aminoácidos de las CDR2a y CDR2b y el péptido, mientras que existe un número significativo de contactos entre los residuos de aminoácidos de las CDR1a, CDR1b, CDR3a y CDR3b y el péptido. Así, aunque este artículo pueda proporcionar un panorama más refinado y complejo de las interacciones entre TCRs y complejos MHC-péptidos, la persona medianamente versada en la materia concluiría de este documento que la especificidad por un antígeno particular está determinada por las CDR1 y CDR3, mientras que el efecto de la CDR2 parece ser casi insignificante.

Con respecto al artículo de Burrows y colaboradores (2010), vale la pena resaltar que los autores utilizaron un enfoque de minería de datos para determinar la contribución relativa de las CDRs a la unión del MHC y el péptido objetivo. Los autores concluyen que no sólo el CDR3, sino también el CDR1/2 participan en la unión al péptido. No obstante, cuando la contribución relativa del CDR1 y el CDR2 se analiza en detalle, es obvio que la unión no ocurre mediante el CDR2, sino casi exclusivamente por medio del CDR1. La Tabla 1 de este documento muestra que las CDR2a y CDR2b contribuyen solamente 2% y 4% del total del área de superficie enterrada (BSA, por sus siglas en inglés) de la interacción TCR-péptido, mientras que las CDR1a y CDR1b contribuyen 16% y 12%, y las CDR3a y CDR3b contribuyen 30% y 41%, respectivamente, a dicha interacción. En este orden de ideas, la persona medianamente versada en la materia concluiría que la especificidad por un antígeno está determinada por las CDR1 y CDR3, mientras que el efecto de la CDR2 parece ser casi insignificante.

En conclusión, la especificidad por un antígeno de un TCR recombinante que comprende CDRs depende de las CDR3 y CDR1, mientras que la CDR2 no es necesaria para dicha especificidad, sino para la unión al MHC. Por lo tanto, la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, que se encuentra dirigida a combinaciones específicas de CDR1 y CDR3 de un TCR para ambas regiones variables, comprende todas las

características necesarias para determinar la especificidad de unión a antígeno y la selectividad de un TCR recombinante.

Adicionalmente, cabe resaltar que los inventores identificaron TCRs específicos que son particularmente apropiados contra PRAME y, por lo tanto, para tratar y diagnosticar cualquier cáncer que involucre su expresión. La provisión de un TCR con una especificidad por un antígeno particular, pero que comprenda secuencias alternativas de CDR2 es considerado como una tarea manejable por la persona medianamente versada en la materia. En este sentido, la inclusión de secuencias particulares de CDR2 en la Reivindicación 1 correspondería a una limitación injusta del concepto inventivo legítimamente desarrollado por el Solicitante, la cual facilitaría que un tercero tomara ventaja del conocimiento divulgado por esta solicitud sin infringir la patente, desdibujando así completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente.

iii) En cuanto al número de mutaciones presentes en las secuencias reclamadas, me permito resaltar que en la Reivindicación 1 modificada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ahora se especifica que el TCR recombinante reclamado comprende las respectivas secuencias de aminoácidos de las CDRs con **no más de una** modificación de aminoácido, en donde dicha modificación se realiza con un aminoácido conservativo. Así las cosas, y tal como se señaló en respuesta al primer examen de fondo, aunque el resultado de una mutación dentro de una CDR puede no ser predecible, los métodos de tamizaje para determinar el resultado de dichas mutaciones son ampliamente conocidos en el campo técnico. Asimismo, el número de posibles modificaciones a la secuencia y cualquier combinación de las mismas es limitado. Por lo tanto, realizar la experimentación adicional necesaria no corresponde a una carga excesiva para la persona medianamente versada en la materia. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia que pretenda sustituir únicamente un aminoácido en la CDR1, CDR2 y/o CDR3 de las cadenas alfa/gamma y/o beta/delta con un aminoácido conservativo sin alterar la especificidad cuenta con una guía, soporte y divulgación suficientes en el Capítulo Descriptivo para hacerlo.

Adicional a lo anterior, vale la pena resaltar que la Reivindicación 1 requiere que el TCR recombinante reclamado se una específicamente al péptido diana de acuerdo con la SEQ ID NO: 97. En consecuencia, los TCRs que no tienen la habilidad de unirse al péptido diana no están cubiertos por dicha reivindicación, y son, por lo tanto, irrelevantes.

iv) Así las cosas, en vista de las modificaciones realizadas y de los argumentos presentados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

3. a- El Despacho señala que la solicitud carece de unidad de invención, ya que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones. Lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un constructo reconocedor de antígeno que se une a un antígeno expresado preferencialmente en melanoma (PRAME) SEQ ID NO: 97, ya se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento US2016/0263155 (D2), que enseña un constructo de receptor de células T que reconoce un PRAME que comprende una secuencia de aminoácidos del clon 54SLL (TRAV8-4*04) en donde la región CDR3 del TCR se une a la SEQ ID NO: 89. Así las cosas, el Despacho señala que en la Solicitud se presentan 7 grupos inventivos diferentes, a saber:

- **Grupo inventivo 1** (Reivindicaciones 1 a 7 y 16 a 25 parcialmente, 8 y 9 totalmente): Un receptor de células T (TCR) R11P3D3 que se une a un antígeno PRAME y comprende las seis CDRs SEQ ID NO: 1 a 3 y 7 a 9, una región variable de cadena alfa SEQ ID NO: 4 y una región variable de cadena beta SEQ ID NO: 10, un ácido nucleico que codifica el TCR, un vector que comprende el ácido nucleico, una línea celular o una composición que comprende el TCR, un método para detectar un péptido TAA con el TCR y un método *in vitro* para detectar cáncer que comprende el TCR.
- **Grupo inventivo 2** (Reivindicaciones 1 a 7 y 16 a 25 parcialmente, 10 totalmente): Un receptor de células T (TCR) R16P1C10 que se une a un antígeno PRAME y comprende las seis CDRs SEQ ID NO: 13 a 15 y 19 a 21, una región variable de cadena alfa SEQ ID NO: 16 y una región variable de cadena beta SEQ ID NO: 22, un ácido nucleico que codifica el TCR, un vector que comprende el ácido nucleico, una línea celular o una composición que comprende el TCR, un método para detectar un péptido TAA con el TCR y un método *in vitro* para detectar cáncer que comprende el TCR.

- **Grupo inventivo 3** (Reivindicaciones 1 a 7 y 16 a 25 parcialmente, 11 totalmente):
Un receptor de células T (TCR) R16P1E8 que se une a un antígeno PRAME y comprende las seis CDRs SEQ ID NO: 22 a 27 y 31 a 33, una región variable de cadena alfa SEQ ID NO: 28 y una región variable de cadena beta SEQ ID NO: 34, un ácido nucleico que codifica el TCR, un vector que comprende el ácido nucleico, una línea celular o una composición que comprende el TCR, un método para detectar un péptido TAA con el TCR y un método *in vitro* para detectar cáncer que comprende el TCR.
- **Grupo inventivo 4** (Reivindicaciones 1 a 7 y 16 a 25 parcialmente, 12 totalmente):
Un receptor de células T (TCR) R17P1A9 que se une a un antígeno PRAME y comprende las seis CDRs SEQ ID NO: 37 a 39 y 43 a 45, una región variable de cadena alfa SEQ ID NO: 40 y una región variable de cadena beta SEQ ID NO: 46, un ácido nucleico que codifica el TCR, un vector que comprende el ácido nucleico, una línea celular o una composición que comprende el TCR, un método para detectar un péptido TAA con el TCR y un método *in vitro* para detectar cáncer que comprende el TCR.
- **Grupo inventivo 5** (Reivindicaciones 1 a 7 y 16 a 25 parcialmente, 13 totalmente):
Un receptor de células T (TCR) R17P1D7 que se une a un antígeno PRAME y comprende las seis CDRs SEQ ID NO: 49 a 51 y 55 a 57, una región variable de cadena alfa SEQ ID NO: 52 y una región variable de cadena beta SEQ ID NO: 58, un ácido nucleico que codifica el TCR, un vector que comprende el ácido nucleico, una línea celular o una composición que comprende el TCR, un método para detectar un péptido TAA con el TCR y un método *in vitro* para detectar cáncer que comprende el TCR.
- **Grupo inventivo 6** (Reivindicaciones 1 a 7 y 16 a 25 parcialmente, 14 totalmente):
Un receptor de células T (TCR) R17P1G3 que se une a un antígeno PRAME y comprende las seis CDRs SEQ ID NO: 61 a 63 y 67 a 69, una región variable de cadena alfa SEQ ID NO: 64 y una región variable de cadena beta SEQ ID NO: 70, un ácido nucleico que codifica el TCR, un vector que comprende el ácido nucleico, una línea celular o una composición que comprende el TCR, un método para detectar un péptido TAA con el TCR y un método *in vitro* para detectar cáncer que comprende el TCR.
- **Grupo inventivo 7** (Reivindicaciones 1 a 7 y 16 a 25 parcialmente, 15 totalmente):
Un receptor de células T (TCR) R17P2B6 que se une a un antígeno PRAME y comprende las seis CDRs SEQ ID NO: 73 a 75 y 79 a 81, una región variable de cadena alfa SEQ ID NO: 76 y una región variable de cadena beta SEQ ID NO: 82,

un ácido nucleico que codifica el TCR, un vector que comprende el ácido nucleico, una línea celular o una composición que comprende el TCR, un método para detectar un péptido TAA con el TCR y un método *in vitro* para detectar cáncer que comprende el TCR.

El Despacho recomienda restringir la materia a patentar a un sólo concepto inventivo común, especificando el avance tecnológico frente al estado de la técnica, y radicar una o más solicitudes divisionales para proteger los demás grupos inventivos.

b- En respuesta a este punto, llamo nuevamente la atención del Despacho sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto en donde, únicamente con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, la Reivindicación 1 fue limitada al Grupo Inventivo 1 definido por el Despacho, esto es, un receptor de linfocitos T (TCR) que se une a un antígeno PRAME y que comprende las CDRs de SEQ ID NO: 1, 3, 7 y 9, un ácido nucleico que codifica el TCR, un vector que comprende el ácido nucleico, una línea celular o una composición que comprende el TCR, un método para detectar un péptido TAA con el TCR y un método *in vitro* para detectar cáncer que comprende el TCR.

Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto satisface el requisito de unidad de la invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486, ya que las TCRs recombinantes comprendidas dentro del alcance de la Reivindicación 1 hacen parte de un único concepto inventivo, el cual está definido por unas características estructurales particulares que le confieren el mismo efecto técnico a sus distintas variantes, de manera tal que una persona medianamente versada en la materia puede comprender inequívocamente el alcance y la relación estructural y funcional entre las diversas modalidades del concepto inventivo reclamado.

4. a- El Despacho afirma que la Reivindicación 21 carece de novedad a la luz del artículo “*Identification of tumor-associated antigens as diagnostic and predictive biomarkers in cancer*”³ (D1). Particularmente, el Despacho señala que las características esenciales del método de la Reivindicación 21 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual divulga métodos para identificar péptidos antigénicos asociados a tumor (TAA) putativos en extractos de cultivo de tejidos que comprenden, llevar a cabo un ensayo de *Western Blot* o inmunofluorescencia indirecta empleado anticuerpos del suero de pacientes con cáncer e

³ Zhang, J.Y. et al. (2009). Identification of tumor-associated antigens as diagnostic and predictive biomarkers in cancer. *Methods in Molecular Biology*; 520: pp. 1-10.

identificar los antígenos tumorales mediante inmunodetección. Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

b- En respuesta a esta objeción, me permito reiterar que la nueva Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 21) fue modificada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto de forma tal que ahora se encuentra dirigida a un método *in vitro* para detectar un péptido antigénico asociado a tumor (TAA, por sus siglas en inglés) PRAME **de acuerdo con la SEQ ID NO: 97**, solo o en complejo con una molécula de MHC, en una muestra biológica, que comprende las etapas de:

- a. poner en contacto la muestra con un TCR recombinante que se une específicamente a dicho péptido PRAME, o a dicho complejo péptido PRAME/MHC, y
- b. detectar la unión entre dicho constructo reconocedor de antígeno y dicho péptido PRAME, o a dicho complejo péptido PRAME/MHC.

Por su parte, D1 divulga una metodología para la identificación de TAA que comprende evaluar el suero de pacientes con cáncer utilizando extractos de cultivos de tejido celular como fuente de antígenos en Western blotting y por medio de inmunofluorescencia indirecta de células completas. Adicionalmente, D1 enseña varios TAA novedosos, incluyendo HCC1, p62 y p90, los cuales fueron identificados por la metodología mencionada anteriormente. No obstante, este documento no divulga PRAME como TAA, ni mucho menos divulga un péptido antigénico PRAME de acuerdo con la SEQ ID NO: 97.

En vista de lo anterior, me permito dirigir la atención sobre el Manual Andino de Patentes (en adelante, MAP), el cual establece que, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención, incluyendo todas sus características esenciales⁴. Además, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención⁵. En el presente caso, el método *in vitro* para detectar un péptido reclamado en la Reivindicación 14 no se encuentra divulgado de manera explícita e inequívoca por D1 con todas sus características técnicas esenciales. Por lo anterior, considero que la novedad de la Reivindicación 14 debe ser reconocida.

⁴ Comunidad Andina de Naciones. 2004. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de los países de la Comunidad Andina. Sección 9.4.

⁵ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>).

5. a- El Despacho afirma que la invención correspondiente al Grupo inventivo 1 carece de nivel inventivo a la luz de D1 y US2016/0263155 (D2).

i) En particular, el Despacho señala que D2 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, ya que divulga un constructo de receptor de células T que reconoce un PRAME que comprende una secuencia de aminoácidos del clon 54SLL (TRAV8-4*04), en donde la región CDR3 del TCR se une a la SEQ ID NO: 89. Adicionalmente, la SEQ ID NO: 89 de D1 es 100% idéntica al péptido SEQ ID NO: 97 de la solicitud.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el receptor de células T (TCR) divulgado en D2 consiste en que el constructo presenta secuencias diferentes para cuatro de sus seis CDRs. No obstante, no se evidencia un efecto técnico asociado a un constructo que comprenda las cuatro CDRs señaladas porque: (i) no se ha explorado cualquier molécula que reconozca el antígeno PRAME señalado, en tanto que solo se presentan pruebas técnicas para receptores de células T (TCR) recombinantes, (ii) no se han explorado todas las secuencias posibles que comprendan cualquier sustitución conservativa en hasta dos posiciones de cada CDR y, dichas estructuras, pueden incluso resultar no funcionales para reconocer el antígeno y porque, (iii) los TCRs tienen como estructura esencial mínima seis CDRs, por lo que la reivindicación no suministra todas las características técnicas esenciales de la molécula y, en consecuencia, no es posible asociar las pruebas técnicas de los TCR con estructuras específicas del capítulo descriptivo con cualquiera de las moléculas dentro del alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el Despacho formula el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención de la siguiente forma: *¿Cómo modificar el constructo reconocedor de antígeno conocido en D2 con el fin de obtener un constructo alternativo?*

Sin embargo, D2 ya divulga un método para expresar una célula T que se une específicamente a un antígeno PRAME en una célula, que comprende contactar una molécula de ácido nucleico que contiene un polinucleótido que codifique los CDR3 de las cadenas alfa y beta de un TCR, bajo condiciones en las cuales el ácido nucleico sea incorporado en la célula, de manera que la célula exprese el receptor de células T a partir de dicho ácido nucleico. Asimismo, D2 indica que las células T se seleccionaron con base en el reconocimiento de la SEQ ID NO: 89 que es un péptido PRAME descrito previamente y los análisis adicionales

mostraron una alta reactividad de dichos clones de células T por lo que estos ácidos nucleicos codificantes de TCR fueron escogidos para obtener el producto inmunoterapéutico.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, emplearía una metodología que comprenda un antígeno PRAME como la descrita en D2 para obtener receptores de células T como los allí divulgados, y habría llegado de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 1.

El Despacho agrega que D2 también divulga un plásmido o vector viral que comprende la molécula de ácido nucleico, una célula T modificada mediante transfección o transducción con dicho ácido nucleico y una composición farmacéutica que comprende la célula y un portador farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, las Reivindicaciones dependientes 2 a 7, 16 a 20 y 23 a 25 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo al constructo reclamado en la Reivindicación 1, por lo cual tampoco tienen nivel inventivo.

ii) Por otra parte, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 22, ya que éste divulga métodos para identificar péptidos TAA putativos en extractos de cultivo de tejidos que comprenden, llevar a cabo un ensayo de *Western Blot* o inmunofluorescencia indirecta empleado anticuerpos del suero de pacientes con cáncer e identificar los antígenos tumorales mediante inmunodetección, y señala que la caracterización adicional de los sistemas de antígeno anticuerpo asociados a tumor es la base de las metodologías para la detección del cáncer que permiten el diagnóstico de dicha enfermedad.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 22 y el método *in vitro* del documento D1 consiste en que el método de la solicitud emplea un constructo reconocedor de antígeno que comprende las CDRs SEQ ID NO: 1, 3, 7 y 9, las cuales contienen hasta dos sustituciones conservativas en cualquier posición.

Sin embargo, no se evidencia un efecto técnico asociado a un método *in vitro* para detectar cáncer que comprenda un constructo con las cuatro CDRs señaladas ya que, de acuerdo con lo divulgado en el Capítulo Descriptivo, (i) no se emplea cualquier molécula que reconozca el antígeno PRAME señalado, dado que, solo se presentan pruebas técnicas para TCRs recombinantes caracterizados por sus seis CDRs con secuencias específicas; (ii) no se han explorado todas las secuencias posibles de CDRs que comprendan cualquier sustitución conservativa en hasta dos posiciones y, dichas estructuras, pueden incluso resultar no

funcionales para reconocer el antígeno; y (iii) los TCRs tienen como estructura esencial mínima seis CDRs, por lo que, la reivindicación no suministra todas las características técnicas esenciales de la molécula. En consecuencia, no es posible asociar las pruebas técnicas de los TCR con estructuras específicas del Capítulo Descriptivo con cualquiera de las moléculas dentro del alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el Despacho indica que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: *¿Cómo modificar el método in vitro conocido en D1 con el fin de obtener un método alternativo?*

Sin embargo, D2 divulga metodologías que demuestran la reactividad de células T específicas contra antígenos PRAME a partir de muestras primarias derivadas de pacientes que sufren AML, en donde se detecta el reconocimiento específico de la célula T cuando se pone en contacto con la línea celular de melanoma, y enseña el método descrito anteriormente.

Adicionalmente, D2 divulga que las células T se seleccionaron con base en el reconocimiento de la SEQ ID NO: 89, y los análisis adicionales mostraron una alta reactividad de dichos clones de células T, por lo que estos ácidos nucleicos codificantes de TCR fueron escogidos para obtener el producto inmunoterapéutico.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia emplearía un constructo reconocedor de un antígeno PRAME como el de D2 en un método *in vitro* para la identificación de péptidos antígenos tumorales asociados a cáncer como el divulgado en D1, llegando de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 22.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar nuevamente las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, la Reivindicación 1 ahora se encuentra dirigida a un TCR recombinante que se une específicamente al péptido antigénico PRAME, de acuerdo con la SEQ ID NO: 97, que comprende un dominio variable alfa de TCR y un dominio variable beta TCR o un dominio variable gamma de TCR y un dominio variable delta de TCR, y en donde

el dominio variable alfa de TCR o el dominio variable gamma de TCR comprende la región determinante complementaria (CDR) 1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 y CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 3; y el dominio variable beta de TCR o el dominio variable delta

de TCR comprende CDR1 de acuerdo con la SEQ ID NO: 7 y CDR3 de acuerdo con la SEQ ID NO: 9; y en donde

(1) dicho TCR recombinante comprende las respectivas secuencias de aminoácidos de las CDRs con no más de una modificación de aminoácido; y

(2) dicha modificación de aminoácido es una sustitución con un aminoácido conservativo.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)⁶. Esta Guía señala lo siguiente: *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (Subrayado añadido).*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D2 como el arte previo más cercano a la Reivindicación 1. Particularmente, D2 divulga composiciones y métodos para inducir una respuesta inmune contra Antígenos Expresado Preferencialmente en el Melanoma (PRAME); así como métodos para tratar enfermedades hiperproliferativas mediante la inducción de una respuesta inmune contra el antígeno PRAME, en donde la respuesta inmune puede ser inducida atacando específicamente las células que expresan PRAME mediante el uso de receptores de linfocitos T dirigidos contra PRAME (véase página 1, segundo párrafo, de D2).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano

La diferencia entre el nuevo alcance de la Reivindicación 1 y lo divulgado en D2 consiste en las secuencias específicas de las CDRs 1 y 3 de los dominios variables alfa/gamma y /beta

⁶ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5, páginas 131-134.

delta del TCR reclamado, en donde dichas CDRs pueden comprender una modificación en un aminoácido, que corresponde a una sustitución por un aminoácido conservativo.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

El efecto técnico atribuible a la diferencia antes mencionada corresponde a que el TCR recombinante de la Reivindicación 1 se une **específicamente** a TAA PRAME de acuerdo con la SEQ ID NO: 97 (SLLQHLIGL). En otras palabras, el TCR reclamado tiene baja o nula reactividad cruzada con péptidos similares, lo cual resulta en un riesgo reducido de afectar blancos no deseados en tejidos sanos (véase página 8, párrafo 3 del Capítulo Descriptivo).

Este efecto ha sido demostrado en la presente solicitud para ocho TCRs recombinantes, i.e., R11P3D3, R11P3D3_KE, R16P1C10, R16P1E8, R17P1A9, R17P107, R17P1G3 y R17P2B6. Estos TCRs fueron evaluados para determinar su especificidad de unión frente a PRAME-004 e incubados con HLA-A*02 que presentan el péptido PRAME-004, así como péptidos no relacionados. La liberación de IFN γ fue determinado posteriormente. La reactividad cruzada de los TCRs respectivos fue evaluada frente a 67 péptidos adicionales similares (de los cuales 57 eran idénticos a PRAME-004 en las posiciones 3, 5, 6 y 7) pero no relacionados en el contexto de HLA-A*02 (véanse Figuras 1 a 14, 22, 23, 26, 27 y 31 de la presente solicitud). Los datos experimentales derivados de los ensayos de liberación de IFN γ muestran que los TCRs evaluados presentaron un aumento en la liberación de IFN γ cuando fueron incubados con el péptido PRAME-004, en contraste con lo observado con otros péptidos tales como TMED9-001, CAT-001 o HDAC5-001, los cuales arrojaron resultados similares a los obtenidos con el control negativo, esto es, el péptido NYSO01-001. Adicionalmente, la activación de linfocitos T fue evaluada en un ensayo de citotoxicidad utilizando como células diana células tumorales A-375 transducidas con PRAME-004, esto en comparación con células tumorales A-375 no transducidas. Las células transducidas con los TCRs respectivos reconocieron los complejos PRAME-004-HLA presentados endógenamente, y produjeron un crecimiento tumoral reducido en una forma dependiente de la concentración (véase, por ejemplo, la Figura 32 de la presente solicitud). La reexpresión de TCRs en linfocitos CD8⁺ humanos conduce al reconocimiento selectivo y destrucción de células tumorales que presentan HLA-A*02/PRAME-004 (véase, por ejemplo, las Figuras 24, 25, 30 y 32 de la presente solicitud).

Estos resultados demuestran la especificidad de unión a antígeno de los TCRs R11P3D3, R11P3D3_KE, R16P1C10, R16P1E8, R17P1A9, R17P107, R17P1G3 y R17P2B6, así como

una menor reactividad. Dichas propiedades se atribuyen directamente a la presencia de las secuencias de CDR1 y CDR3 reclamadas en la Reivindicación 1, ya que son dichas CDRs las que están involucradas en mayor medida en la unión al péptido presentado por HLA, y por lo tanto, en mediar la especificidad de unión de los TCRs reclamados. En otras palabras, el efecto técnico es generado por todas las modalidades de la invención.

D. Deducir el problema técnico a solucionar

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁷. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP, “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”⁸ (énfasis fuera del texto).

En este caso, y teniendo en cuenta los efectos técnicos señalados anteriormente, el problema técnico a resolver corresponde a la provisión de TCRs recombinantes mejorados.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”⁹ (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Ahora bien, en este punto cabe resaltar que, pese a que D2 divulga un TCR dirigido contra PRAME-004, en donde el clon específico de PRAME-004 no muestra reactividad frente a

⁷ *Ibidem*. Página 181.

⁸ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 10.2.1.

⁹ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5, páginas 133-134.

varias células de tejidos sanos, como células epiteliales derivadas de piel, pulmón, colón, tracto biliar, riñón e hígado, así como fibroblastos, células estromales mesenquimales y diferentes linajes de células hematopoyéticas (incluyendo células madre hematopoyéticas), dicho clon exhibe una baja reactividad contra células epiteliales tubulares renales, así como actividad intermedia contra células dendríticas maduras (véanse páginas 31 a 37 y Figura 8 de D2).

Adicional a lo anterior, es importante mencionar que D2 no evalúa la interacción con péptidos similares derivados de tejidos sanos. Así las cosas, considero que la persona medianamente versada en la materia que partiera de D2 y que buscara resolver el problema técnico planteado anteriormente no encontraría guía alguna en dicho documento que le permitiera obtener las secuencias de los TCRs que debe aislar, mucho menos alguna enseñanza que condujera a los TCRs recombinantes de la Reivindicación 1 con especificidad frente a PRAME-004 y con casi nula reactividad cruzada frente a péptidos similares. En otras palabras, contrario a las conclusiones del Despacho, las enseñanzas de D2 no conducirían de manera obvia y evidente a la persona medianamente versada en la materia a la presente invención, ni tampoco le permitirían predecir razonable los efectos técnicos demostrados en los ejemplos del Capítulo Descriptivo.

iii) Así las cosas, y a la luz de las diferencias encontradas entre la materia reclamada y el arte previo citado, me permito llamar nuevamente la atención sobre el MAP, el cual establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, los TCRs recombinantes) tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹⁰. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”¹¹ (subrayado añadido).

En este caso, como se demostró anteriormente, D2 no contiene enseñanza o sugerencia alguna que hubieran guiado a la persona medianamente versada en la materia a obtener los

¹⁰ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 10.8.1.

¹¹ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

TCRs reclamados con todas sus características técnicas esenciales (*i.e.* las secuencias de las CDRs reclamadas), ni mucho menos a predecir de forma razonable los efectos técnicos detallados en el Capítulo Descriptivo. Por todo lo anterior, considero que el nivel inventivo de la Reivindicación 1 debe ser reconocido. Asimismo, considero que el nivel inventivo de la nueva Reivindicación 15 (antigua Reivindicación 22) también debe ser reconocido, toda vez que el método allí reclamado corresponde a una modalidad particular de la invención descrita en la Reivindicación 1.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Pago por concepto de 10 reivindicaciones adicionales;
- Pago por concepto de examen adicional.