

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- **DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COMPOSICIÓN DE VACUNA QUE COMPRENDE EL DOMINIO ALFA 3 DE MICA/B**".-Clase **A61K 39/00**. - Expediente número **NC2021/0008258**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 1 de abril de 2022 y a mi solicitud de plazo del 28 de junio de 2022.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **4533** en relación con superposición de materia con la solicitud original, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la descripción y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones para la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio.**

Con el fin de superar las objeciones del Examinador, el capítulo reivindicatorio fue modificado como se explica a continuación:

- En la **reivindicación 1**, se especificó que el polipéptido del dominio alfa 3 de MIC está unido a una proteína de subunidad de ferritina monomérica y que la nanopartícula es un octaedro. Estas modificaciones encuentran sustento en las reivindicaciones 4 y 7 actualmente presentadas.

Además, se reemplazó la palabra "*idéntico*" con la palabra "*idéntica*".

- Se eliminaron las **reivindicaciones 4 y 7** actualmente presentadas del capítulo reivindicatorio.
- El nombre científico "*Helicobacter pylori*" ahora se presenta en cursiva en la **reivindicación 8**.
- En la **reivindicación 11**, se corrigió el nombre "*cloruro de bencialconio*" para que ahora sea "*cloruro de benzalconio*".
- Se eliminó la expresión "*o fragmento del mismo*" de las **reivindicaciones 12 y 13**.
- Se sustituyeron los nombres "*bupivacaína*", "*Marcaína*" y "*levamisol*" por sus correspondientes nombres IUPAC en la **reivindicación 15**.
- Se modificó la numeración y dependencia de las reivindicaciones de acuerdo con los cambios descritos anteriormente.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 13 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa al objeto de la invención y cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Por lo tanto, este capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3.2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

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

- "*La reivindicación 1 no es clara porque, reclama una nanopartícula que comprende como una porción inmunogénica del dominio alfa 3 de MIC que puede comprender una secuencia al menos 90% "idéntico" a las SEQ ID NO: 3 o 4, en donde el termino señalado presenta un error de redacción toda vez que debería referirse como "idéntica". Además, la caracterización de secuencias mediante porcentajes de identidad impide establecer de manera precisa las variantes de las secuencias contempladas y, por ende, impide distinguir el objeto reclamado de lo ya conocido en el estado de la técnica. Se sugiere al solicitante caracterizar las variantes de la nanopartícula por sus secuencias completas, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.*"

En primer lugar, me permito señalar que el error de redacción se corrigió como sugirió el examinador.

En cuanto a los porcentajes de identidad, me permito reiterar que la descripción proporciona suficiente soporte para dicho lenguaje ya que se sabe que el gen MICA, por ejemplo, es altamente polimórfico y, por lo tanto, hay múltiples alelos. En particular, la descripción en la página 10 dice: *"estos anticuerpos inducidos por la composición de vacuna de la invención se unieron a múltiples alelos MICA y células tumorales teñidas que eran positivas para MICA"*.

Por lo tanto, el lenguaje del 90 % se incluye para cubrir los péptidos que comprenden estas variantes alélicas y constituye una generalización razonable de la divulgación de la memoria descriptiva.

Finalmente, me permito señalar que el lenguaje mencionado fue aceptado por la Oficina de Patentes en las reivindicaciones otorgadas en la solicitud parental NC2018/0006642 ya que se sustentaba en la descripción y no impedía establecer el alcance de la materia reivindicada ni distinguirla del estado de la técnica.

En vista de lo anterior, solicito amablemente que se den por superadas las objeciones al respecto.

- *"La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una nanopartícula que comprende cualquier polipéptido que contenga una porción inmunogénica del dominio 3 de alfa MIC con una secuencia "al menos 90%" idéntica a la misma; sin embargo, la solicitud no ha explorado cualquier nanopartícula que comprenda cualquier polipéptido unido a una porción inmunogénica con al menos 90% de identidad con las SEQ ID NO. 3 o 4, toda vez que, las nanopartículas exploradas en la solicitud corresponden a proteínas de fusión entre una subunidad de ferritina y un dominio alfa de MIC3 y son producto del autoensamble de la proteína ferritina. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas exploradas en la solicitud."*

Tenga en cuenta que, siguiendo la sugerencia del Examinador, la reivindicación 1 se modificó para incluir la limitación de la reivindicación 7 actualmente presentada.

Por lo tanto, la reivindicación 1 modificada especifica que el polipéptido del dominio alfa 3 de MIC está unido a una proteína de subunidad de ferritina monomérica.

En consecuencia, las objeciones al respecto pueden considerarse superadas.

- *"La reivindicación 8 no es clara porque, se refiere a un nombre científico de manera inapropiada ya que, no lo presenta en letras cursivas. Se sugiere al solicitante referir adecuadamente el nombre de la especie."*

Tenga en cuenta que, siguiendo la sugerencia del Examinador, la reivindicación 8 se modificó de manera que el nombre "*Helicobacter pylori*" ahora se presenta en cursiva.

En consecuencia, las objeciones al respecto pueden considerarse superadas.

- *"La reivindicación 11 no es clara porque, presenta errores tipográficos en el nombre del compuesto "cloruro de bencialconio" el cual debería escribirse como "cloruro de benzalconio". Se sugiere al solicitante hacer las correcciones necesarias."*

En este sentido, me permito señalar que se corrigió el error tipográfico señalado por el examinador.

Por lo tanto, las objeciones en este aspecto pueden considerarse superadas.

- *"Las reivindicaciones 12 y 13 no son claras porque, se refieren a fragmentos de genes o fragmentos de proteínas de cualquier tamaño, los cuales pueden ser no funcionales como adyuvantes. Se sugiere al solicitante eliminar la referencia a fragmentos que no tengan una referencia estructural o funcional apropiada."*

En este aspecto, tenga en cuenta que las referencias a fragmentos fueron eliminadas de las reivindicaciones 12 y 13.

En consecuencia, las objeciones al respecto pueden considerarse superadas.

- *"La reivindicación 15 no es clara porque, se refiere a los compuestos: "bupivacaína, marcaína y levamisol" que son marcas registradas y, por ende, su composición puede variar en el tiempo. Se sugiere al solicitante sustituir la referencia a marcas registradas por la mención de los componentes y las concentraciones de los compuestos referidos"*

En primer lugar, me permito señalar que los compuestos mencionados fueron reemplazados por su nombre IUPAC.

Por otro lado, tenga en cuenta que de acuerdo con la página 76 de la "*Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad*", si la característica técnica esencial de una composición es el ingrediente activo, el examinador no debe exigir que se incluyan otras características técnicas (por ejemplo, proporciones de los excipientes).

Por tanto, no es necesario incluir las proporciones de cada componente de la composición de la reivindicación 15 ya que dicha composición comprende la nueva e inventiva nanopartícula de la reivindicación 1.

En vista de lo anterior, solicito amablemente que se den por superadas las objeciones al respecto.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera por completo las objeciones del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **SUPERPOSICIÓN CON LA SOLICITUD PARENTAL.**

El Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 3, 5, 7 a 9 y 13 de la presente solicitud divisional se superponen con la solicitud original NC2018/0006642.

En este sentido, me permito resaltar que la reivindicación independiente 1 fue modificada para incluir las características de la reivindicación 4 (no objetada) de manera que ahora recite:

*"Una nanopartícula que comprende una porción inmunogénica de un polipéptido de dominio alfa 3 de MIC que se muestra en su superficie, donde el polipéptido de dominio alfa 3 de MIC comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4 o una secuencia que es al menos 90 % idéntica a la misma, en donde el polipéptido del dominio alfa 3 de MIC está unido a una proteína de subunidad de ferritina monomérica, y **en donde la nanopartícula es un octaedro.**" (Énfasis añadido)*

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado no se superpone con la materia concedida en la solicitud original.

Por tanto, las objeciones en este aspecto pueden considerarse superadas.

5. **DESCRIPCIÓN.**

El Examinador alega que la memoria descriptiva no divulga la invención de manera suficientemente completa para que el experto en la materia técnica correspondiente pueda reproducirla ya que no existe evidencia técnica de nanopartículas que contengan algún polipéptido ligado a una porción inmunogénica del dominio alfa 3 de MIC con al menos un 90% de identidad con SEQ ID NO: 3 o 4, sino solo de nanopartículas que se forman por

autoensamblaje de una proteína de fusión que comprende un polipéptido de ferritina unido a SEQ ID NO. 3 o 4.

En este aspecto, en primer lugar, me permito reiterar que la descripción (p. ej., en la página 10) brinda suficiente soporte para el porcentaje de identidad reivindicado, ya que se sabe que el gen MICA, por ejemplo, es altamente polimórfico y, por lo tanto, hay múltiples alelos.

Por lo tanto, el lenguaje del 90 % cubre los péptidos que comprenden estas variantes alélicas y constituye una generalización razonable de la descripción de la memoria descriptiva.

Por otro lado, me permito señalar que la reivindicación 1 fue modificada para incluir la limitación de la reivindicación 7 actualmente presentada. Por lo tanto, la reivindicación 1 modificada especifica que el polipéptido del dominio alfa 3 de MIC está unido a una proteína de subunidad de ferritina monomérica y está completamente soportada por la descripción.

Por lo anterior, me permito señalar que la descripción de la solicitud objeto de estudio es clara y suficiente, cumpliendo a cabalidad con los requisitos del artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

El examinador objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 15 actualmente presentadas a la luz del documento **D1** "*Vaccine compositions and methods for restoring nkg2d pathway function against cancers*" (**WO2015139020**).

El examinador afirma que D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición de vacuna empacada en forma de nanopartícula que comprende un ácido nucleico que codifica uno o más péptidos seleccionados de SEQ ID NO: 2 a 13 que tienen entre 95,79% a 91,58% de identidad con las secuencias SEQ ID NO: 3 y 4 de la solicitud.

En la opinión del examinador, la supuesta diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y la nanopartícula de D1, es que la nanopartícula de la solicitud comprende un polipéptido que expresa en su superficie la porción inmunogénica del dominio alfa 3 de MIC.

El Examinador alega que no existe ningún efecto técnico asociado a dicha diferencia. En este sentido, el Examinador asevera que toda la descripción de la solicitud establece que, la nanopartícula es una molécula formada por el autoensamblaje de una proteína de fusión que comprende una proteína ferritina y una de SEQ ID NO: 3 ó 4; por lo tanto, los resultados

incluidos en la descripción no pueden asociarse con ninguna de las múltiples alternativas estructurales de polipéptidos que comprenden secuencias que son al menos 90% idénticas a SEQ ID NO: 3 o 4.

Además, el Examinador alega que, el documento D1 ya se refiere a composiciones de vacuna que están diseñadas en forma de andamios proteicos en los que están contenidos los péptidos inmunogénicos de MICA o B (SEQ ID NO: 2 a 13) y pueden comprender proteínas base tales como GM-CSF o agonistas de receptores tipo Toll que, a su vez, pueden comprender oligonucleótidos CpG no metilados.

En consecuencia, el Examinador alega que el experto en la materia estaría motivado a incluir el polipéptido inmunogénico MICA o B en forma de andamio proteico como el del documento D1, en una nanopartícula como la allí divulgada, a fin de alcanzar el objeto de la reivindicación 1, por tanto, se considera obvia. El Examinador alega que las reivindicaciones dependientes tampoco tienen actividad inventiva.

En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que el documento citado por el Examinador no enseña, sugiere o anticipa la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito señalar que, teniendo en cuenta los comentarios del examinador, se modificó el capítulo reivindicatorio y la nueva reivindicación 1 se ha restringido a:

*"Una nanopartícula que comprende una porción inmunogénica de un polipéptido de dominio alfa 3 de MIC que se muestra en su superficie, donde el polipéptido de dominio alfa 3 de MIC comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4 o una secuencia que es al menos 90 % idéntica a la misma, **en donde el polipéptido del dominio alfa 3 de MIC está unido a una proteína de subunidad de ferritina monomérica, y en donde la nanopartícula es un octaedro.**" (Énfasis añadido)*

Ahora bien, el documento **D1 no enseña ni sugiere** una nanopartícula como la descrita en la nueva reivindicación 1.

De hecho, el análisis del nivel inventivo realizado por el Examinador en las páginas 5 y 6 del concepto técnico no demuestra de ninguna manera que las dos características ahora incluidas en la reivindicación 1 (unión entre el polipéptido del dominio alfa 3 de MIC y una proteína de subunidad de ferritina monomérica, nanopartícula octaédrica) sean sugeridas o anticipadas por **D1** o cualquier otro documento del estado de la técnica.

En este sentido, me permito recordar a esa Oficina que la "*Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad*" establece que al evaluar el mérito inventivo, la pregunta que se debe hacer no es si un documento que contiene una enseñanza podría indicar, sino que de hecho indicaría a la persona versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano, para llegar la materia reclamada, sin realizar una actividad inventiva.

Además, me permito destacar que la nanopartícula reivindicada tiene un efecto técnico asociado. Por lo tanto, como se menciona en las páginas 14 y 15 de la descripción, la vacunación con la fusión de un péptido de dominio alfa 3 de MIC con proteína ferritina (es decir, la proteína de fusión MIC alfa 3-ferritina) provoca una respuesta inmunitaria robusta contra el cáncer y retrasa el crecimiento tumoral (véanse las Figuras 12A y 12B). Este efecto se logra porque la proteína de fusión induce títulos elevados de anticuerpos específicos de MIC-A (véanse las figuras 5A y 5B), y la proteína unida a CpG induce títulos de anticuerpos aún mayores (véanse las Figuras 21A y 21B).

En vista de lo anterior, basado en las enseñanzas del documento **D1**, el experto en la materia no habría podido llegar a la nanopartícula reivindicada con todas sus características técnicas, y su efecto técnico.

Por tanto, se ha demostrado que la materia reivindicada tiene un inequívoco carácter inventivo, cumpliendo así a cabalidad con el artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso, y se encuentra debidamente soportado en la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado por el Señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

8. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a dicha Oficina que emita un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos y modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio No. **4533**.

9. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las páginas **50 y 51** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **13 reivindicaciones**.

10. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por (i) las modificaciones mencionadas y (ii) el examen de patentabilidad adicional, se efectuaron a través de la plataforma SIPI.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionespatentes@lloredacamacho.com