

P- 2021/15167

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0007302**Solicitud de patente a nombre de **XYPHOS BIOSCIENCES INC.**

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 XYPHOS BIOSCIENCES INC., domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **16673** notificado electrónicamente el 12 de octubre de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, 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 a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de catorce (14) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 3 de junio de 2021. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

✓ Se modificó la reivindicación 1 con el fin de:

- Aclarar que la modificación realizada en el receptor NKG2D corresponde a una mutación en los residuos 73 y/o 120 del ectodominio de NKG2D. Dicha modificación se sustenta en los párrafos [0004], [0005], [0032], y [0054] de la descripción.
- Indicar que el receptor se encuentra unido a una célula de mamífero. Dicha modificación se sustenta en el párrafo [0032] de la descripción.

- ✓ Se modificó el preámbulo de las reivindicaciones 2 a 12 de manera que en todas reclame el receptor NKG2D modificado de conformidad con el contenido de la reivindicación independiente 1.
- ✓ Se modificó la reivindicación 2 con el fin de:
 - Indicar que un átomo o molécula heteróloga se encuentra unida al dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D. Dicha aclaración se sustenta en los párrafos [0001], [0007] y [0032] de la descripción.
 - Señalar que el dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado pertenece a un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado. Dicha aclaración se sustenta en los párrafos [0032] y [0033] de la descripción.
- ✓ Se modificaron las reivindicaciones 3, 4 y 5 con el fin de señalar que el dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado pertenece a un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado. Dicha aclaración se sustenta en los párrafos [0032] y [0033] de la descripción.
- ✓ Se modificaron las reivindicaciones 3, 4 y 5 con el fin de eliminar la frase *"cuando se administra a la célula de mamífero"*.
- ✓ Se mejoró la redacción de la reivindicación 6 de manera que:
 - Se especificó que el receptor NKG2D modificado tiene un dominio coestimulante. Dicha modificación se sustenta en el párrafo [0033] de la descripción.
 - Se eliminó la referencia a la unión *"por vía intracelular"*.
- ✓ Se modificó la reivindicación 7 con el fin de:
 - Eliminar la referencia a que *"se administra a una célula de mamífero"*.
 - Aclarar que el dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado pertenece a un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado. Dicha aclaración se sustenta en los párrafos [0032] y [0033] de la descripción.

- Eliminar la referencia a que *"promueve la formación de un complejo de ataque macromolecular dependiente del complemento"*.
- ✓ Se modificó la reivindicación 8 con el fin de:
 - Hacerla dependiente de cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
 - Eliminar la referencia a que el receptor es *"no natural y está unido a una célula de mamífero"*.
 - Eliminar la referencia a que *"el receptor se una a dominios a1-a2 modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no ligandos naturales de NKG2D"*.
- ✓ Se eliminó la reivindicación 9, y se ajustó la numeración del capítulo.
- ✓ Se modificó la redacción de la antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 9) con el fin de indicar que *"cuando un átomo o molécula heteróloga unida a un dominio a1-a2 modificado no natural de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado se entrega a la célula de mamífero..."*. Dicha modificación se sustenta en el párrafo [0032] de la descripción.
- ✓ Se incluyó la nueva reivindicación 11 con el fin de especificar que el receptor reclamado comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 18-35. Dicha modificación se sustenta en el párrafo [0055] de la descripción.
- ✓ Se incluyó la nueva reivindicación 12 que establece que el dominio coestimulante es 4-1BB. Dicha reivindicación se sustenta en el párrafo [0013], [0031], [0033], [0039], ejemplos 1 y 7 de la descripción.
- ✓ Se incluyó la nueva reivindicación 13 dirigida a un método para administrar el átomo o molécula heteróloga a una célula de mamífero. Dicha reivindicación se sustenta en el párrafo [0032] y en los ejemplos 1 y 7 de la descripción.

- ✓ Se incluyó la nueva reivindicación 14 con el fin de aclarar que el método de la reivindicación 13 activa o envía señales a la célula de mamífero a través de sus respectivas subunidades receptoras. Dicha reivindicación se sustenta en el párrafo [0033], ejemplos 1 y 7 de la descripción.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción como en el listado de secuencias, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta se realiza el pago de la tasa por concepto de 3 reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un mayor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

3. Reivindicaciones relativas a uso

El examinador señala que el objeto de las antiguas reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 11 no sería patentable dado que el receptor no se reclama por sus características técnicas esenciales, sino que hacen referencia a su uso como receptor sustituto de alta afinidad para la administración a la célula de un átomo o molécula heteróloga unida a los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados.

Al respecto, me permito manifestar respetuosamente que, si bien el solicitante no está de acuerdo, la reivindicación 1 ha sido modificada para eliminar el lenguaje más "funcional" recitado anteriormente y, en cambio, incluir las características estructurales

adicionales del receptor. Los ejemplos demuestran que el receptor NKG2D modificado que tiene las características estructurales mencionadas en la nueva reivindicación 1 es un receptor sustituto eficaz. Además, dichas modificaciones tienen su sustento en la evidencia dada en los ejemplos 3, 5 y 7.

Dada la restricción realizada, el solicitante sostiene que la objeción con respecto a usos ha sido superada.

4. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

4.1 El examinador alega que la reivindicación 8 carece de claridad debido a que no define un receptor NKG2D modificado no natural en términos de sus características técnicas esenciales.

Con el fin de contribuir al proceso, el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 8 de manera que ahora sea dependiente de la reivindicación 1. Además, dado que la nueva reivindicación 1 establece tanto de los dominios del receptor como las posiciones de las mutaciones incluidas en el mismo, el objeto de la presente solicitud ahora se reclama en términos de sus características técnicas esenciales. Por ende, el solicitante respetuosamente pide al examinador reevaluar la objeción con respecto a la claridad de la reivindicación 8.

4.2 Así mismo, el examinador objeta la reivindicación 8 debido a que carece de sustento en la descripción, toda vez que se caracteriza el receptor únicamente por su capacidad de unión a célula de mamífero y características de unión a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D, sin incluir características técnicas estructurales. Por ende, en la opinión del examinador, la

materia reclamada en la presente reivindicación abarca un sinnúmero de estructuras que no tienen evidencia en la descripción.

Atendiendo a la sugerencia del examinador, el solicitante realizó la restricción ya mencionada, con el fin de hacer la reivindicación 8 dependiente de la reivindicación 1. De ese modo, la nueva reivindicación 8 incluye características adicionales que permiten delimitar adecuadamente la materia reclamada de acuerdo con la evidencia que proporciona la descripción. Puntualmente, la nueva reivindicación 8 se sustenta en la evidencia experimental demostrada en los ejemplos 3, 5 y 7, junto con la evidencia mostrada en general para el nuevo capítulo reivindicatorio en cada una de sus reivindicaciones como se evidencia en la sección 1 de este memorial.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

5. Descripción

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

En este sentido, el examinador señala que el capítulo reivindicatorio carece de sustento en la descripción debido a que no se señalan las características técnicas esenciales puntuales que permitan definir y restringir estructuralmente al receptor NKG2D modificado no natural reclamado.

Al respecto me permito resaltar la drástica limitación realizada en cuanto al alcance de la presente solicitud, la cual ahora se refiere a receptores de NKG2D modificados con características estructurales concretas.

En este sentido me permito resaltar que las reivindicaciones se han modificado para enumerar las características estructurales asociadas a la actividad citada en las reivindicaciones. Los ejemplos 3, 5 y 7 demuestran que los receptores NKG2D modificados que tienen las modificaciones citadas son eficaces como receptores sustitutos. Además, es importante resaltar que la descripción proporciona un amplio soporte para todo el alcance de la modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio por lo que amablemente se solicita que el rechazo sea retirado.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para reproducir la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

6. Novedad

Finalmente, el examinador afirma en su concepto técnico que la antigua reivindicación 8 no sería nueva a la luz de las enseñanzas del documento D1 (WO2017024131).

En este sentido, quisiera destacar 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 incluida en el estado de la técnica. Es decir, según el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se refiere, por supuesto, a la invención en su totalidad y no a sus componentes de forma aislada.

Además, considero pertinente subrayar que, para considerar que el objeto de la solicitud no es nuevo, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención objeto de estudio debe estar contenido TOTAL y ABSOLUTAMENTE en el documento mencionado anteriormente; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado de la técnica no debe centrarse ni limitarse a los elementos de esta que se conocen previamente, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto significa que

debe analizarse el valor añadido que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al que pertenece la solicitud en estudio.

Esto significa que, para que un documento del estado de la técnica afecte a la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que lo definen.

Cabe señalar que el examinador considera que el documento D1 anticipa el objeto de la presente solicitud porque dicho documento también divulga un receptor NKG2D mutante no natural con las sustituciones Y152A y Y199A.

Si bien el solicitante manifiesta respetuosamente no estar de acuerdo, la reivindicación 8 ha sido modificada para depender de la reivindicación 1, que establece que la mutación del receptor NKG2D se da en los residuos 73 y 120, las cuales no corresponden a las mutaciones divulgadas en el documento D1.

Así pues, dado que el documento D1 no divulga de manera TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación independiente de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

7. Conclusión

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

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;

- iii) La presente invención se relaciona con materia susceptible de patentabilidad, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14 de la Decisión 486;
- iv) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por catorce (14) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones y 3 reivindicaciones adicionales.

Señora Directora,


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

REIVINDICACIONES

1. Un receptor NKG2D modificado no natural que comprende una mutación en el residuo 73 y/o residuo 120 dentro del ectodominio NKG2D, en donde el receptor está unido a una célula de mamífero, y donde el receptor se une a unos dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no a ligandos naturales de NKG2D, y en donde el receptor NKG2D modificado no comprende un dominio de señalización intracelular CD3-zeta activo y no activa la señalización intracelular en la célula de mamífero tras la formación de una sinapsis inmunológica.
2. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 1, en donde un átomo o molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado, activa o señala la célula a través de sus respectivas subunidades de receptor sobre o en la célula de mamífero.
3. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 1, en donde un átomo o molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado, afecta directamente a la célula de mamífero independiente de cualquier receptor sobre o en la célula que no sea el receptor NKG2D modificado no natural.
4. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 1, en donde un átomo o molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado es internalizada por la célula de mamífero y en donde el átomo o molécula heteróloga internalizada ya sea unida o no unida al dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado afecta a la célula de mamífero.
5. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 1, en donde un átomo o molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado proporciona a la célula de mamífero un marcador detectable por un sistema de detección o imagenología *in vivo*, *ex vivo*, o *in vitro*.
6. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 1, en donde el receptor NKG2D modificado tiene un dominio coestimulante unido, el cual potencia la función de una molécula efectora introducida en la célula de mamífero en donde la molécula efectora no se une a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D.
7. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 3, en donde un átomo o molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D que se une a el receptor NKG2D modificado daña la célula por emisión de energía o interrumpir la membrana celular.
8. El receptor NKG2D modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el receptor NKG2D modificado tiene un dominio coestimulante intracelular unido que no comprende un dominio de CD3-zeta activo.

9. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 8, caracterizado porque cuando un átomo o molécula heteróloga unida a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado no natural de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado se entrega a la célula de mamífero, el átomo o molécula heteróloga proporciona a la célula de mamífero una función de direccionamiento o dirección que promueve la administración de la célula de mamífero a una célula que porta la diana o superficie que porta la diana sin conducir directamente a la activación de la célula de mamífero cuando alcanza su superficie o entorno dirigido.
10. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 8, en donde el dominio coestimulante potencia la función de una molécula efectora introducida a la célula de mamífero y en donde la molécula efectora no se une a un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado de un ligando NKG2D.
11. El receptor NKG2D modificado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 18-35.
12. El receptor NKG2D modificado de la reivindicación 8, en el que el dominio coestimulante es un dominio coestimulante 4-1BB.
13. Un método para administrar un átomo o molécula heteróloga a una célula de mamífero, comprendiendo el método administrar a una célula de mamífero que comprende el receptor NKG2D modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, un átomo o molécula heteróloga unida a un átomo o molécula heterólogo unido a una célula modificada no natural. Dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ de un ligando NKG2D que se une al receptor NKG2D modificado, en el que el receptor NKG2D modificado no activa ni envía señales directamente a la célula de mamífero cuando se une al dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado.
14. El método de la reivindicación 13, en el que el átomo o molécula heteróloga activa o envía señales a la célula de mamífero a través de sus respectivas subunidades receptoras sobre o dentro de la célula de mamífero.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0007302
Recibo: 24-1645
Fecha: 12/01/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 918991
CUS: 393161764

Patente PCT

RECEPTORES NKG2D NO NATURALES QUE NO SEÑALIZAN DIRECTAMENTE LAS CÉLULAS A LAS QUE SE UNEN

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 215,000	\$ 215,000
2	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí¼cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	3	\$ 54,500	\$ 163,500
TOTAL					\$ 378,500