Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

**P-46708**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**
E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0001407**
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. 2483 notificado mediante notificación electrónica el 21 de febrero de 2020, relacionado con el primer concepto técnico de fondo, y para el cual solicité prórroga oportunamente el 06 de febrero de 2020, 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 diecinueve (19) 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. 64 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.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

**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, ha sido redirigida a una proteína de fusión.

**1.6** En el nuevo pliego reivindicatorio, 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 el párrafo que conecta las páginas 86 y 87, y el 2do párrafo de la página 95.

**1.7** En el nuevo pliego reivindicatorio, 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: 64 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 el párrafo que conecta las páginas 64 y 65.

**1.8** En el nuevo pliego reivindicatorio, 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.

**1.9** En el nuevo pliego reivindicatorio, se hace claridad en que el vector de expresión es un vector recombinante.

**1.10** En el nuevo pliego reivindicatorio, se hace claridad en que la invención corresponde a una línea de células hospedadoras no existente de manera natural. Igualmente, se ha eliminado la modalidad preferencial de dicha línea de células.

**1.11** En el nuevo pliego reivindicatorio, se hace claridad en la etapas necesarias para llevar a cabo el método *in vitro* para producir y aislar linfocitos T activados.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

**1.12** En el nuevo pliego reivindicatorio, se hace claridad en que la materia reclamada corresponde a una población de linfocitos T. El soporte para dicha modificación se encuentra en la solicitud como fue presentada originalmente, al menos en el último párrafo de la página 68.

**1.13** En el nuevo pliego reivindicatorio, la composición ha sido limitada a los principios activos de las reivindicaciones precedentes.

**1.14** En el nuevo pliego reivindicatorio, se hace claridad en que el método para producir el péptido de la invención se lleva a cabo de manera *in vitro*.

**1.15** En el nuevo pliego reivindicatorio, se ha eliminado el componente (b) del kit reclamado, así como sus características opcionales y las instrucciones para su uso.

**1.16** Se han incluido las nuevas reivindicaciones 16 y 17 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 último párrafo de la página 68.

**1.17** Se presenta la nueva reivindicación 18 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 último párrafo de la página 68.

**1.18** Se presenta la nueva reivindicación 19 dirigida a una composición farmacéutica que comprende las poblaciones de linfocitos T genéticamente modificadas de las nuevas reivindicaciones 16 y 17.

**1.19** 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

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

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:

"PÉPTIDOS SINTÉTICOS O RECOMBINANTES IMUNOTERAPEÚTICOS DERIVADOS DEL GEN GCLC CONTRA EL CÁNCER DE VEJIGA URINARIA 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 se hace notar que las objeciones sobre este respecto han sido superadas mediante las modificaciones aquí presentadas, dado que el nuevo pliego reivindicatorio reclama *"una población de linfocitos T, un anticuerpo recombinante no existente de*

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

*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 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 por el examinador como materia no patentable por hacer referencia a los usos de las moléculas y células desarrolladas por el solicitante, 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**

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

El examinador objeta que la antigua reivindicación 6 *"no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción, ya que el preámbulo se define como un "péptido"; sin embargo, las características que definen a la reivindicación hacen referencia a 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",* por lo que sugiere al solicitante realizar las correcciones correspondientes reclamando materia que haya sido explorada en el capítulo reivindicatorio.

Al respecto, se hace notar que la actual reivindicación 4 recita *"Una proteína de fusión caracterizada porque consiste en el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 fusionado a los aminoácidos del extremo N-terminal 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 descripcion 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 64, 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 epítopo para el epítopo de moléculas MHC."* (véase el 3er párrafo completo de la página 54)
>
> *"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 4to párrafo completo de la página 54)

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 1er párrafo de la página 98)

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

*"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 último párrafo de la página 98)

*"Preferentemente, la célula hospedadora no expresa sustancialmente moléculas MHC de clase I antes de la transfección."* (véase el 1er párrafo de la página 117)

*"Si una célula presentadora de antígeno es transfectada para expresar un epítopo de ese tipo, la célula comprenderá preferentemente un vector de expresión capaz de expresar un péptido que contenga la SEQ ID N.º 64, o una secuencia de aminoácidos variante de la misma"* (véase el 1er párrafo de la página 99)

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

### 7.2 Concisión y sustento de la nueva reivindicación 13

El examinador objeta que la antigua reivindicación 27 *"no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción, ya que se refiere a una composición farmacéutica que comprende 9 componentes que no comparten una relación estructural clara entre ellos. Por lo que podrían referirse a grupos inventivos diferentes a los péptidos reclamados en la reivindicación independiente, toda vez que el receptor de linfocito T, la proteína de fusión, el linfocito T, el anticuerpo y el aptámero reclamados no se definen por sus características estructurales y no se relacionan estructural o funcionalmente con los péptidos de la reivindicación independiente, por lo que se refieren a invenciones diferentes o que no están unidas por el mismo concepto inventivo."* El examinador sugiere eliminar todas las opciones de composiciones que no hayan sido exploradas en la solicitud o que no se relacionen con el concepto inventivo de la reivindicación independiente, y definir de manera adecuada por sus características técnicas esenciales las opciones de principios activos que se encuentran sustentadas en la descripción."

Al respecto, el solicitante manifiesta respetuosamente que en el nuevo pliego reivindicatorio se han eliminado o modificado algunas de las opciones de composiciones,

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

con el propósito limitar la composición farmacéutica reivindicada a las opciones exploradas en la solicitud y que se relacionan con el concepto inventivo de la reivindicación independiente.

Es importante señalar 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. 64. Además, se 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. 64.

## 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 reconsiderar y retirar la objeción.

## 9. Novedad

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad del péptido de las antiguas reivindicaciones 1 a 4, a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento D1 (US2015/0309047, titulado: *"Circulating proteolytic biomarkers of cell death and methods for the use thereof"*).

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. 64, 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 para determinar el nivel de apoptosis en pacientes con cáncer (resumen). En particular, el examinador indica que D1 divulga un péptido con SEQ ID NO: 571 derivada del gen Glutamato Cisteína Ligasa subunidad catalítica (GCLC) que comprende a la SEQ ID NO: 64 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.

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:

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

- 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. 64, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la cual corresponde a la secuencia **GLLSQGSPL** con nueve aminoácidos de longitud.

Por su parte, D1 la SEQ ID NO: 571 *del documento D1* corresponde a la secuencia M**GLLSQGSPL**SWEETKR con un total de 17 aminoácidos de longitud, la cual difiere del péptido de la presente invención en que contiene más aminoácidos y en conjunto representa una secuencia diferente. Por lo tanto, un polipéptido que comprende un segmento de 9 aminoácidos correspondiente a la SEQ ID No. 64 no anticipa de manera alguna a un péptido sintético que consiste en la SEQ ID No. 64, como el de la presente solicitud.

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 19 cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

## 10. Nivel inventivo

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

El examinador establece en su concepto técnico que la altura inventiva del de la antigua reivindicación 5, el cual se encontraba *"caracterizado porque comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 64, y está modificado y/o incluye enlaces no peptídicos (…)"*, está afectada por el documento D1 (US2015/0309047), en combinación con las enseñanzas del documento D2 (WO2011/113819), siendo el documento D1 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 5 y el péptido divulgado en D1 consiste en que el péptido reclamado en la solicitud presenta modificaciones y/o enlaces no peptídicos. Sin embargo el examinador considera que no se evidencia un efecto técnico asociado a que el péptido se encuentre modificado y/o presente enlaces no peptídicos.

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. 64, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho péptido corresponde a la secuencia de aminoácidos **GLLSQGSPL**, la cual tiene una longitud total de 9 aminoácidos.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

Por el contrario, el documento D1 está revelando un fragmento de 17-aa que comprende dicho péptido, sin embargo, 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 llegar así con éxito a un péptido sintético que consiste específicamente en la SEQ ID No. 64.

El documento D1 no indica que el péptido que consiste en la SEQ ID N.º 64, sea un epítopo celular adecuado para activar las linfocitos T. La combinación de D1 con las enseñanzas del documento D2, tampoco puede conducir a dicha enseñanza puesto que D2 tampoco enseña que el péptido que consiste en la SEQ ID N.º 64, sea un epítopo celular adecuado para activar las linfocitos T.

Vale la pena destacar que la presente solicitud proporciona amplia evidencia técnica de que el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 64 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 para el campo técnico de la inmunoterapia contra cáncer. En particular, la descripción divulga que el péptido que consiste en la SEQ ID Nº 64 es sobrepresentado muchísimo más en los tumores que en grupo de tejidos normales ("+++", Tabla 8), y que presenta un elevado rendimiento de intercambio ("+++", mayor a 50%, Tabla 11). Esto indica que dicho péptido tiene una gran avidez 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 conforma el epítopo para los anticuerpos y receptores de linfocitos T implicados en la inmunoterapia contra el cáncer.

En consecuencia, ni el documento D1 ni el documento D2, ya sea solos o en combinación, indican o sugieren un péptido que consiste en la SEQ ID No. 64 que es un epítopo de linfocitos T derivados del gen GCLC útil para diseñar moléculas y células de la respuesta inmune contra el cáncer, en particular el cáncer de vejiga urinaria, asociado con tipos de tumores particulares.

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 cáncer de vejiga. Así, el péptido reivindicado no constituye una selección arbitraria y 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.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

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 16 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 "PÉPTIDOS SINTÉTICOS O RECOMBINANTES IMUNOTERAPEÚTICOS DERIVADOS DEL GEN GCLC CONTRA EL CÁNCER DE VEJIGA URINARIA Y OTROS TIPOS DE CÁNCER" a nombre de IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH y, por lo tanto, conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

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 diecinueve (**19**) reivindicaciones.

Señora Directora,

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

P-46708
Rta. a Oficio No. 2483
SEQ ID No. 64

## REIVINDICACIONES

**1.** Un péptido sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 64, 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.** Una proteína de fusión caracterizada porque consiste en el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, fusionado a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena invariante (Ii) asociada al antígeno HLA-DR.

**5.** 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 3, 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.

**6.** 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 es la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO. 64 y esta unido a una mólecula MHC expresada en la superficie de una célula presentadora

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

**7.** El receptor de linfocitos T de acuerdo con la reivindicación 6, 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.

**8.** Un ácido nucleico recombinante no existente de manera natural, caracterizado porque codifica un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 5, o un receptor de linfocitos T de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7.

**9.** Un vector de expresión recombinante capaz de expresar el ácido nucleico recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 8.

**10.** Una línea de células hospedadoras recombinantes no existente de manera natural, caracterizada porque comprende el péptido sintético o recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 5, el receptor de linfocitos T de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, o el ácido nucleico recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 8, o el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 9.

**11.** Un método *in vitro* para producir y aislar linfocitos T activados, caracterizado porque el método comprende (i) proporcionar un linfocito T *in vitro*, (ii) proporcionar moléculas de MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno o un constructo artificial que emula una célula presentadora de antígeno, en donde dicho antígeno es el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, (iii) poner en contacto *in vitro* dicho linfocito T con dichas moléculas de MHC de clase I o II humano cargado con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o un constructo artificial que emula una célula presentadora de antígeno, activando de ese modo dicho linfocito T de una manera específica de antígeno, y (iv) aislar dicho linfocito T activado.

**12.** Una población de linfocitos T activados, producidos y aislados por el método de acuerdo con la reivindicación 11, que reconoce selectivamente una célula que presenta un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

**13.** Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 5, el receptor de linfocitos T de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, el nucleico ácido de acuerdo con la reivindicación 8 o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 9, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la reivindicación 10, o la población de linfocitos T activados de acuerdo con la reivindicación 12, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**14.** Un método *in vitro* para producir el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 5, o el receptor de linfocitos T de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, caracterizado porque el método comprende cultivar la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la reivindicación 10, y aislar el péptido, el anticuerpo o el receptor de linfocitos T de dicha célula hospedadora y/o de su medio de cultivo.

**15.** 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 3, el anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 5, el receptor de linfocitos T de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, el ácido nucleico recombinante no existente de manera natural de acuerdo con la reivindicación 8, o el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 9, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la reivindicación 10, o la población de linfocitos T activados de acuerdo con la reivindicación 12, en solución o en forma liofilizada; y

(b) un segundo recipiente que contiene un diluyente o solución reconstituyente para la formulación liofilizada.

**16.** Una población de linfocitos T genéticamente modificada con un ácido nucleico que codifica para un receptor de linfocitos T reactivo con un ligando HLA, en donde las células de la población de linfocitos T expresan un receptor de linfocitos T que es reactivo con dicho ligando HLA, siendo dicho ligando el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

**17.** Una población de linfocitos T transducida por un lentivirus o retrovirus que comprende un ácido nucleico que codifica para un receptor de linfocitos T reactivo con un ligando HLA, en donde las células de la población de linfocitos T expresan un receptor de linfocitos T que es reactivo con dicho HLA ligando, siendo dicho ligando el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

**18.** Un método *in vitro* para obtener una población de linfocitos T que expresa un receptor de linfocitos T reactivo con un ligando HLA, caracterizada porque el método comprende los pasos de:

a. clonar ácidos nucleicos que codifican las cadenas alfa y/o beta del TCR reactivas con un ligando HLA en un vector de expresión de retrovirus gamma o lentivirus, en donde 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 avidez funcional para 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).

**19.** Una composición farmacéutica que comprende la población de linfocitos T de acuerdo con la reivindicación 16 o la población de linfocitos T de acuerdo con la reivindicación 17.