

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

Señores
IMMATICS US, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “VECTORES VÍRICOS QUE CODIFICAN CADENAS ALFA Y BETA DE TCR Y CADENAS ALFA Y BETA DE CD8”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/034639

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 27 de mayo de 2020.

PRIORIDAD: US 62/853,123 27 de mayo de 2019.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 31 de marzo de 2025 bajo el número NC2021/0017650, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de la necesidad de sistemas de inserción génica que permitan la expresión eficiente y segura de transgenes destinados a terapias celulares adoptivas.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un vector que comprende una secuencia nucleotídica CD8 α que codifica un polipéptido de CD8 α , una secuencia nucleotídica CD8 β que codifica un polipéptido de CD8 β , una secuencia nucleotídica de receptor de linfocito T (TCR) α que codifica un polipéptido de TCR α , y una secuencia nucleotídica TCR β que codifica un polipéptido de TCR β , en el cual las secuencias nucleotídicas están dispuestas en una orientación 5' a 3' de CD8 β -CD8 α -TCR β -TCR α .

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 31 de marzo de 2025 bajo el N° NC2021/0017650.

4. No es una invención

En consideración con lo establecido en el literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No se consideran invenciones:

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

(...) b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;(...)"

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 19 y 30 no se consideran como una invención, toda vez que, se refieren a una población de linfocitos T expandidos que pretende definirse mediante su proceso de producción, pero, dicha caracterización impide distinguir la población celular reclamada de cualquier grupo de linfocitos T de origen natural, ya que, la reivindicación o el proceso de producción no incluye ninguna característica técnica esencial de tipo secuencia de nucleótidos recombinante o número de depósito de la línea celular que permita establecer la existencia de alguna modificación bioquímica o genética, asociada a una secuencia de nucleótidos heteróloga.

5. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia las reivindicaciones 20 a 22 no se consideran patentables, ya que, a pesar de que su preámbulo tiene como objeto una composición que comprende una población de linfocitos T, no se suministra ninguna característica técnica relativa a dicho producto, como sería algún depósito particular para la población celular o las secuencias de nucleótidos recombinantes características de la población celular. En su lugar se refiere a la expresión: *"en la cual los linfocitos T son capaces de destruir las células cancerosas en cuya superficie se presenta un péptido formando un complejo con una molécula del MHC, péptido que es seleccionado entre cualquiera de las SEQ ID NOs: 98 a 255, en donde el cáncer es seleccionado entre el grupo consistente en cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, melanoma, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de células de Merkel, cáncer de páncreas, cáncer de vesícula biliar, cáncer de las vías biliares, cáncer colorrectal, cáncer de la vejiga urinaria, cáncer de riñón, leucemia, cáncer de ovario, cáncer de esófago, cáncer de cerebro, cáncer gástrico y cáncer de próstata"*, lo cual corresponde al uso de los linfocitos T para el tratamiento de un cáncer, siendo que los usos no son patentables.

6. De la solicitud de patente

6.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0017650 el 31 de marzo de 2025 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: **"VECTORES VÍRICOS QUE CODIFICAN CADENAS ALFA Y BETA DE TCR Y CADENAS ALFA Y BETA DE CD8"**.

6.2. Reivindicaciones

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un vector que comprende las secuencias nucleotídicas que codifican un polipéptido CD8 α , CD8 β , un TCR α y un TCR β , que no se definen mediante ninguna característica técnica esencial estructural, sino que pretenden referirse mediante el nombre del producto codificado que no las define, lo cual contempla cualquier alternativa estructural. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; esto se logra incluyendo las secuencias completas de nucleótidos de cada producto dentro el vector o en su defecto, incluyendo las secuencias completas de los vectores virales contemplados de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque, pretenden caracterizar un vector que comprenden cuatro secuencias nucleotídicas mediante dos de las secuencias de los polipéptidos codificados por dos de las secuencias nucleotídicas, lo cual, es inconsistente toda vez que, se refiere en el preámbulo un producto que por definición es un polinucleótido, pero su parte caracterizante menciona secuencias de aminoácidos de dos de los cuatro productos a obtener. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser autosuficientes esto es que de la sola lectura de las mismas deben poder establecerse todas las características técnicas esenciales de los objetos reclamados, las cuales, consecuentemente, deben corresponder al producto referido en el preámbulo, lo anterior de acuerdo con lo divulgado en la descripción

Las reivindicaciones 4, 8, 9 y 11 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un vector que no se define mediante ninguna característica técnica esencial estructural, sino que pretende referirse mediante el nombre de los fragmentos estructurales de los productos codificados esto es, los nombres de los polipéptidos y los conectores y, dichas expresiones no definen el producto, puesto que contemplan cualquier alternativa estructural. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas; eso se logra incluyendo las secuencias completas de nucleótidos de cada producto dentro el vector o en su defecto, incluyendo las secuencias completas de los vectores virales contemplados de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 5 a 7 no son claras porque, pretenden caracterizar un vector mediante secuencias de algunos de los polipéptidos allí codificados, lo cual, es inconsistente toda vez que, se refiere en el preámbulo un producto que por definición es un polinucleótido, pero su parte caracterizante menciona secuencias de aminoácidos de algunos fragmentos estructurales a obtener. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser autosuficientes esto es que de la sola lectura de las mismas deben poder establecerse todas las características técnicas esenciales de los objetos reclamados, las cuales, consecuentemente, deben corresponde al producto referido en el preámbulo, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 9 a 11 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a las secuencias reguladoras, promotoras, el tipo de vector y/o su tipo de

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

envoltura e incluyen hasta once posibles opciones a seleccionar, cuando la solicitud no ha explorado las innumerables alternativas estructurales de vectores resultantes de la selección abarcada en la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de los vectores explorados, esto se logra incluyendo únicamente las opciones de secuencias reguladoras, promotoras, los tipos de vector o tipos de envolturas que han sido explorados en la solicitud de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 12 y 23 no se encuentran sustentadas en la descripción porque reclaman un método para preparar linfocitos T que refiere cuatro etapas técnicas que no incluyen todas las condiciones y/o elementos necesarios en términos de líneas celulares, secuencias de ácidos nucleicos recombinantes que definen las líneas celulares, reactivos, temperaturas y tiempos de incubación que permiten el aislamiento, activación, transducción y expansión de los linfocitos. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los métodos explorados, esto se logra definiéndolos apropiadamente de manera que contemplen todas las condiciones para hacerlos reproducibles de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 14 no se encuentra sustentada en la descripción porque se refiere al reactivo empleado en el paso de activación, pero menciona cinco opciones de ácidos y/o cualquier sal o hidrato de estos, pero, la solicitud no presenta evidencia técnica de que el método sea funcional con todos los ácidos allí referidos ni mucho menos con cualquier sal o hidrato de estos. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los compuestos empleados en el método de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 18 no es clara porque menciona la expresión: *“se coexpresan en la superficie de las células T expandidas”* que corresponde a un resultado a alcanzar que no define el proceso. Se sugiere al solicitante incluir las secuencias del vector viral que permiten dicho fin de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 23 no es concisa porque es redundante ya que, se refiere a una misma categoría inventiva de proceso ya reclamada en la reivindicación 12. Se recuerda al solicitante que por categoría inventiva únicamente debe presentarse una reivindicación y las demás si corresponden a verdaderas modalidades deben presentarse como reivindicaciones dependientes.

La reivindicación 26 no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a la estatina empleada en el paso de activación, pero menciona diez opciones de compuestos, sin que, la solicitud presente evidencia técnica de que el método sea funcional con todas las moléculas allí referidas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los compuestos empleados en el método de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

6.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

Lo anterior porque, se refiere a cualquier secuencia de nucleótidos de vector viral que codifique un polipéptido CD8 α , un polipéptido CD8 β , un polipéptido de receptor de linfocito T (TCR) α y un polipéptido de TCR β o se contemplan métodos para preparar linfocitos T que comprenden aislar linfocitos T de una muestra de un sujeto humano, activarlos en presencia de aminobisfosfonato, un anticuerpo anti-CD3 y un anticuerpo anti-CD28 o estatinas, transducirlos con el vector y expandirlos. No obstante, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para cuatro vectores 4-en-1: (i) PTE WPRE (SEQ ID N.º 91), (ii) TPE WPRE (SEQ ID N.º 92), (iii) PTE fn WPRE (SEQ ID N.º 93) y (iv) PTE CD8 TCR WPRE (SEQ ID N.º 94), que posibilitan la coexpresión de TCR $\alpha\beta$ (R11KEA) y CD8 $\alpha\beta$, y dos vectores 2-en-1: (a) R11KE WPRE (SEQ ID N.º 95), que posibilita la expresión de TCR $\alpha\beta$ (R11KEA) y CD8, y (b) WPRE (SEQ ID N.º 96), que posibilita la expresión de CD8 $\alpha\beta$ (Pág. 98, Párr. [000204]).

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de mayo de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2018058002	“Tcrs specific for minor histocompatibility (h) antigen ha-1 and uses thereof”	29 de marzo de 2018
D2	WO2019070541	“Hpv-specific binding molecules”	11 de abril de 2019
D3	Kunzmann, V., <i>Blood</i> .	“Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma”	15 de julio del 2000

D1¹ divulga composiciones y métodos que tienen como blanco el antígeno HA-1H del complejo menor de histocompatibilidad (H) con el fin de prevenir o gestionar recaídas de malignidades hematológicas posteriores al trasplante de células madre hematopoyéticas (HCT) (Pág. 1, Resumen).

D2² divulga moléculas de unión tales como TCRs o fragmentos de unión a antígeno de estos y anticuerpos o fragmentos de estos que reconocen o se unen al virus del papiloma humano (HPV) 16 (Pág. 1, Resumen).

D3³ divulga una evaluación de la capacidad de los bisfosfonatos para estimular las células T $\gamma\delta$ y la determinación de si los bifosfonatos pudiesen ser empleados para generar actividad celular antiplasma en mieloma múltiple (MM) (Pág. 384, Resumen).

8. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

¹<https://patents.google.com/patent/WO2018058002A1/en?q=WO2018058002>

²<https://patents.google.com/patent/WO2019070541A1/en?q=WO2019070541>

³Kunzmann, V., Bauer, E., Feurle, J., Weissinger, F., Tony, H. P., & Wilhelm, M. (2000). Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood*, 96(2), 384–392.



8.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0017650 del 31 de marzo de 2025) se refiere a: *“Un vector que comprende una secuencia nucleotídica CD8α que codifica un polipéptido de CD8α, una secuencia nucleotídica CD8β que codifica un polipéptido de CD8β, una secuencia nucleotídica de receptor de linfocito T (TCR)α que codifica un polipéptido de TCRα, y una secuencia nucleotídica TCRβ que codifica un polipéptido de TCRβ, en el cual las secuencias nucleotídicas están dispuestas en una orientación 5’ a 3’ de CD8β-CD8α-TCRβ-TCRα”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un vector que comprende	Un vector que comprende un constructo transgénico que comprende una secuencia control unida operativamente a un marco abierto de lectura que comprende: (Pág. 97, Reiv. 114, Pág. 95, Reiv. 106)	Un vector que contiene un ácido nucleico (Pág. 24, Párr. [0089])
una secuencia nucleotídica CD8α que codifica un polipéptido de CD8α,	Un polinucleótido que codifica una cadena α correceptora de CD8 (Pág. 97, Reiv. 114)	No se menciona
una secuencia nucleotídica CD8β que codifica un polipéptido de CD8β,	Un polinucleótido que codifica una cadena β correceptora de CD8(Pág. 97, Reiv. 114)	No se menciona
una secuencia nucleotídica de receptor de linfocito T (TCR)α que codifica un polipéptido de TCRα, y	Un polinucleótido que codifica una cadena α de TCR (Pág. 97, Reiv. 114)	Que codifica un polipéptido que contiene una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 340-342, 350-388, 391-429 (Pág. 113, Párr. [0476])
una secuencia nucleotídica TCRβ que codifica un polipéptido de TCRβ, en el cual las secuencias nucleotídicas están dispuestas en una orientación 5’ a 3’ de CD8β-CD8α-TCRβ-TCRα	Un polinucleótido que codifica una cadena β de TCR (Pág. 97, Reiv. 114) en donde el vector se dispone en sentido 5’ a 3’ promotor, polinucleótido que codifica cadena β TCR, cadena α de TCR, cadena β correceptor CD8, cadena α correceptor CD8 (Pág. 135, Fig. 30)	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un vector que comprende un constructo transgénico que comprende una secuencia control unida operativamente a un marco abierto de lectura que comprende: un polinucleótido que codifica una cadena α correceptora de CD8, un polinucleótido que codifica una cadena β correceptora de CD8, un polinucleótido que codifica una cadena α de TCR, un polinucleótido que codifica una cadena β de TCR (Pág. 97, Reiv. 114), en donde el vector se dispone en sentido 5’ a 3’ como: secuencia promotora, polinucleótido que codifica la cadena β TCR, polinucleótido que codifica la cadena α de TCR, polinucleótido que codifica la cadena β correceptor CD8 y polinucleótido que codifica la cadena α correceptor CD8 (Pág. 135, Fig. 30).

Adicionalmente, D1 menciona que la cadena CD8α madura corresponde con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 70 y la cadena CD8β madura corresponde con la SEQ ID NO: 75 (Pág. 45, Líneas 11 a 15); en donde la SEQ ID NO: 70 del documento D1 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 11 del polipéptido CD8 α de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2. De manera similar, la SEQ ID NO: 75 del documento D1 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 12 de la cadena β de CD8 SEQ ID NO: 12 como se evidencia



Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

en el Alineamiento N° 3.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_11	MALPVTALLLPLALLHAARPSQFRVSPDLRTWNLGETVELKCQVLLSNPTSGCSWLFQP	60
W02018058002_120	-----SQFRVSPDLRTWNLGETVELKCQVLLSNPTSGCSWLFQP	39

SEQ_ID_NO_11	RGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDTRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGYFFCSALSN	120
W02018058002_120	RGAAASPTFLLYLSQNKPKAAEGLDTRFSGKRLGDTFVLTLSDFRRENEGYFFCSALSN	99

SEQ_ID_NO_11	SIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA	180
W02018058002_120	SIMYFSHFVPVFLPAKPTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA	159

SEQ_ID_NO_11	CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVVKS GDKPSLSARYV	235
W02018058002_120	CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVVKS GDKPSLSARYV	214

Alineamiento N° 2: Entre la cadena alfa madura de CD8 SEQ ID NO: 70 del documento D1 y el polipéptido CD8 alfa de la solicitud SEQ ID NO: 11.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_12	MRPRLWLLAAQLTVLHGNSVLQQTTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMRIYWLRQRQA	60
W0_2018058002_75	MRPRLWLLAAQLTVLHGNSVLQQTTPAYIKVQTNKMVMLSCEAKISLSNMRIYWLRQRQA	60

SEQ_ID_NO_12	PSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIIVFRDASRFILNLTSVKPEDSGIYFCMIVG	120
W0_2018058002_75	PSSDSHHEFLALWDSAKGTIHGEEVEQEKIIVFRDASRFILNLTSVKPEDSGIYFCMIVG	120

SEQ_ID_NO_12	SPELTFGKGTQLSVVDLPTTAQPTKKSTLKKRVCRLRPETQKGPLCSPITLGLLVAGV	180
W0_2018058002_75	SPELTFGKGTQLSVVDLPTTAQPTKKSTLKKRVCRLRPETQKGPLCSPITLGLLVAGV	180

SEQ_ID_NO_12	LVLLVSLGVAIHLCCRRRRARLRFMKQPQEGISGTFVPQCLHGYYSNTTTSQKLLNPWI	240
W0_2018058002_75	LVLLVSLGVAIHLCCRRRRARLRFMKQPQEGISGTFVPQCLHGYYSNTTTSQKLLNPWI	240

SEQ_ID_NO_12	LKT 243	
W0_2018058002_75	LKT 243	

Alineamiento N° 3: Entre la cadena beta madura de CD8 SEQ ID NO: 75 del documento D1 y el polipéptido CD8 beta de la solicitud SEQ ID NO: 12.

Además, D1 señala que la cadena TCR β madura (sin el péptido señal N-terminal) comprende o consiste de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 108, 110, 112, 114, 116 o 118, en tanto que, la cadena TCR α madura (sin el péptido señal N-terminal) comprende o consiste de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 109, 111, 113, 115, 117 o 119 (Pág. 28, Líneas 4 a 7); en donde las SEQ ID NO: 108 y 116 tienen una identidad del 90.6% y del 90.59% respectivamente con el polipéptido de la cadena α del TCR SEQ ID NO: 28 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 4 y, las SEQ ID NO: 109, 111, 113, 115, 117 o 119 tienen una identidad 98.6%, 97,9%, 97, 9%, 97,2%, 97,9% y 98,6% con el polipéptido de la cadena β del TCR SEQ ID NO: 89 como se evidencia en el Alineamiento N° 5.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_28	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQGDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQ	60
W02018058002_108	-----GVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQ	39
W02018058002_116	-----GVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQ	39

SEQ_ID_NO_28	GPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTOQEDSAVYLCASSLLTSGG	120
W02018058002_108	GPEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTOQEDSAVYLCASS--STGG	97



Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el vector divulgado en D1, consiste en que el vector de la solicitud comprende las secuencias nucleotídicas dispuestas en una orientación 5' a 3' de CD8β-CD8α-TCRβ-TCRα.

No se evidencia un efecto técnico asociado a cualquier vector que comprenda dicha orientación de secuencias codificantes, porque no se suministran las características técnicas esenciales de la invención, que corresponden a las secuencias completas de nucleótidos del vector o de sus regiones estructurales codificantes. Estas son indispensables para reproducir la invención, ya que la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles secuencias de nucleótidos que codifiquen cualquier conjunto de proteínas CD8β, CD8α, TCRβ y TCRα. Esto impide asociar las pruebas técnicas de los vectores definidos por las secuencias de nucleótidos SEQ ID NO: 91, 92, 93 o 94 (Págs. 51 a 114) con cualquiera de las indeterminadas alternativas estructurales abarcadas en la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector conocido en D1 con el fin de proporcionar un vector alternativo?

Sin embargo, un vector que contiene un ácido nucleico (Pág. 24, Párr. [0089]) que codifica un polipéptido que contiene una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 340-342, 350-388, 391-429 (Pág. 113, Párr. [0476]), ya había sido divulgada en el documento D2 que enseña la secuencia de TCR SEQ ID NO: 313 que tiene una identidad de 95,6% con el polipéptido SEQ ID NO: 13 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 6 y enseña la secuencia de TCR SEQ ID NO: 391 que tiene un 97,4% de identidad con la SEQ ID NO: 14 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 7.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_13	MEKNPLAAPLLILWFHLCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRK	60
W02019070541A1_313	MEKNPLAAPLLILWFHLCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRW	60

SEQ_ID_NO_13	ETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCALYN-NND	119
W02019070541A1_313	ETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCASQTGANN	120

SEQ_ID_NO_13	MRFGAGTRLTVKPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDK	179
W02019070541A1_313	LFFGTGTRLTVIPYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDK	180
: * : ***** *		
SEQ_ID_NO_13	TVLDMRSMDFKSNASAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETD	239
W02019070541A1_313	TVLDMRSMDFKSNASAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETD	240

SEQ_ID_NO_13	TNLNFQNLVIGFRILLKVGAFNLLMTLRLWSS	273
W02019070541A1_313	TNLNFQNLVIGFRILLKVGAFNLLMTLRLWSS	274

Alineamiento N° 6: Entre la secuencia de aminoácidos para el TCR SEQ ID NO: 313 del documento D2 y el polipéptido TCRα de la solicitud SEQ ID NO: 13.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_14	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFWYRETMMR	60
W02019070541A1_391	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFWYRQTMMR	60

SEQ_ID_NO_14	GLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSP--GST	118
W02019070541A1_391	GLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSLVGRSR	120



Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

SEQ_ID_NO_14	DTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWW	178
W02019070541A1_391	TEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWW	180

SEQ_ID_NO_14	VNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSEN	238
W02019070541A1_391	VNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSEN	240

SEQ_ID_NO_14	DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA	298
W02019070541A1_391	DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA	300

SEQ_ID_NO_14	VLMAVMKRKDSRG-----	311
W02019070541A1_391	VLMAVMKRKDSRGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSLSLLKVVTASLWLGPGIAQKIT	360

Alineamiento N° 7: Entre los residuos de aminoácidos 1 a 360 de la secuencia de aminoácidos para el TCR SEQ ID NO: 391 del documento D2 y el polipéptido TCRβ de la solicitud SEQ ID NO: 14.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una secuencia de nucleótidos que codifique un TCR como la del documento D2, en un vector que codifica una proteína CD8α y CD8β como el del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que las secuencias codificantes de los TCR pueden comprender un promotor EF1α, un promotor MND o un promotor endógeno de TCRα que usa una secuencia de salto ribosomal P2A (Pág. 34, Párr. [0157]) y, menciona que, las unidades de transcripción pueden ser diseñadas como bicistrónicas de manera que se permita la co-expresión de los genes que codifican la cadena alfa o la cadena beta en único ARN mensajero bajo el control de un único promotor, el ARN tiene un único marco abierto de lectura en donde los genes están separados mediante secuencias que codifican péptidos de autoescisión como T2A o sitios de reconocimiento de proteasas como la furina, en algunos casos el péptido T2A puede causar salto ribosomal conduciendo a la separación entre el terminal de la secuencia 2A y el siguiente péptido cadena abajo (Pág. 112, Párr. [0472]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al vector de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 12 (NC2021/0017650 del 31 de marzo de 2025) se refiere a: “Un método *in vitro* para preparar linfocitos T, en donde dicho método comprende: activar linfocitos T aislados en presencia de un aminobisfosfonato, en donde dicho aminobisfosfonato comprende ácido zoledrónico o en presencia de un anticuerpo anti-CD3 y un anticuerpo anti-CD28, transducir de los linfocitos T activados con el vector de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y expandir de los linfocitos T transducidos”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método <i>in vitro</i> para preparar linfocitos T, que comprende:	Un método para obtener una célula T activada por expansión clonal que comprende: (Pág. 72, Líneas 8 a 10)	Un método <i>in vitro</i> para producir una célula que comprende: (Pág. 437, Reiv. 217)
activar linfocitos T aislados en presencia de un anticuerpo anti-CD3 y un anticuerpo anti-CD28,	La eliminación de células CD45RA+ monocitos CD14+ a partir de las células sanguíneas; la estimulación de los linfocitos	No se menciona



Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

	con microesferas de CD3/CD28; (Pág. 72, Líneas 11 a 16)	
transducir los linfocitos T activados con una secuencia nucleotídica CD8α que codifica un polipéptido de CD8α, una secuencia nucleotídica CD8β que codifica un polipéptido de CD8β, una secuencia nucleotídica de receptor de linfocito T (TCR)α que codifica un polipéptido de TCRα, y una secuencia nucleotídica TCRβ que codifica un polipéptido de TCRβ, en el cual las secuencias nucleotídicas están dispuestas en una orientación 5' a 3' de CD8β-CD8α-TCRβ-TCRα y	la transducción de las células T activadas con un vector iCasp9-HAI TCR2-RQR-CD8 LV.CD8 y (Pág. 72, Línea 17)	Transducir la célula con un vector (Pág. 437, Reiv. 219) que contiene un ácido nucleico (Pág. 24, Párr. [0089]) que codifica un polipéptido que contiene una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 340-342, 350-388, 391-429 (Pág. 113, Párr. [0476])
expandir de los linfocitos T transducidos	Posteriormente las células transducidas fueron expandidas empleando un protocolo de expansión rápida (Pág. 72, Líneas 18 a 20)	No se menciona

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12, ya que divulga un método para obtener una célula T activada por expansión clonal que comprende: La eliminación de células CD45RA+ y monocitos CD14+ a partir de las células sanguíneas; la estimulación de los linfocitos con microesferas de CD3/CD28; la transducción de las células T activadas con un vector iCasp9-HAI TCR2-RQR-CD8 LV.CD8 y; posteriormente, las células transducidas fueron expandidas empleando un protocolo de expansión rápida que comprende células OKT3, PBMC, HA-1+, LC e IL-2 (Pág. 72, Líneas 8 a 20).

Además, D1 se refiere a un vector que comprende un constructo transgénico que comprende una secuencia control unida operativamente a un marco abierto de lectura que comprende: un polinucleótido que codifica una cadena α correceptora de CD8, un polinucleótido que codifica una cadena β correceptora de CD8, un polinucleótido que codifica una cadena α de TCR, un polinucleótido que codifica una cadena β de TCR (Pág. 97, Reiv. 114) en donde el vector se dispone en sentido 5' a 3' como: secuencia promotora, polinucleótido que codifica la cadena β TCR, polinucleótido que codifica la cadena α de TCR, polinucleótido que codifica la cadena β correceptor CD8 y polinucleótido que codifica la cadena α correceptor CD8 (Pág. 135, Fig. 30).

D1 menciona que la cadena CD8α madura corresponde con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 70 y la cadena CD8β madura corresponde con la SEQ ID NO: 75 (Pág. 45, Líneas 11 a 15); en donde la SEQ ID NO: 70 del documento D1 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 11 del polipéptido CD8 α de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2. De manera similar, la SEQ ID NO: 75 del documento D1 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 12 de la cadena β de CD8 SEQ ID NO: 12 como se evidencia en el Alineamiento N° 3.

Adicionalmente, D1 señala que la cadena TCR β madura (sin el péptido señal N-terminal) comprende o consiste de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 108, 110, 112, 114, 116 o 118, en tanto que, la cadena TCR α madura (sin el péptido señal N-terminal) comprende o consiste de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 109, 111, 113, 115, 117 o 119 (Pág. 28, Líneas 4 a 7); en donde las SEQ ID NO: 108 y 116 tienen una identidad del 90.6% y del 90.59% respectivamente con el polipéptido de la cadena α del TCR SEQ ID NO: 28 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 4 y, las SEQ



Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

ID NO: 109, 111, 113, 115, 117 o 119 tienen una identidad 98.6%, 97,9%, 97, 9%, 97,2%, 97,9% y 98,6% con el polipéptido de la cadena β del TCR SEQ ID NO: 89 como se evidencia en el Alineamiento N° 5.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 12 y el método divulgado en D1, consiste en que el paso de transducción del método de la solicitud emplea un vector que comprende las secuencias nucleotídicas dispuestas en una orientación 5' a 3' de CD8 β -CD8 α -TCR β -TCR α .

No se evidencia un efecto técnico asociado a un método *in vitro* para preparar linfocitos T que comprenda cualquier vector con dicha orientación de secuencias codificantes porque, no se suministran las características técnicas esenciales de la invención que corresponden a las secuencias completas de nucleótidos del vector o de sus regiones estructurales codificantes y estas son indispensables para reproducir el proceso ya que, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles secuencias de nucleótidos que codifiquen cualquier conjunto de proteínas CD8 β , CD8 α , TCR β y TCR α y, esto impide asociar las pruebas técnicas de los métodos *in vitro* de obtención de linfocitos T que comprenden la transducción con vectores definidos por las secuencias de nucleótidos SEQ ID NO: 91, 92, 93 o 94 (Págs. 51 a 114) con cualquiera de las indeterminadas alternativas estructurales de vectores empleados en la etapa de transducción según se reivindica.

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

Sin embargo, un método *in vitro* para producir una célula que comprende transducir la célula con un vector (Pág. 437, Reiv. 219) que contiene un ácido nucleico (Pág. 24, Párr. [0089]) que codifica un polipéptido que contiene una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 27, 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 340-342, 350-388, 391-429 (Pág. 113, Párr. [0476]), ya había sido divulgado en el documento D2 que enseña la secuencia de TCR SEQ ID NO: 313 que tiene una identidad de 95,6% con el polipéptido SEQ ID NO: 13 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 6 y enseña la secuencia de TCR SEQ ID NO: 391 que tiene un 97,4% de identidad con la SEQ ID NO: 14 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 7.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia de acuerdo con lo divulgado en D2, estaría motivada a incluir en el vector del paso de transducción una secuencia de nucleótidos que codifique un TCR como la allí divulgada, en un método para activar linfocitos que comprende un vector que codifica una proteína CD8 α y CD8 β como el conocido en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que las secuencias codificantes de los TCR pueden comprender un promotor EF1 α , un promotor MND o un promotor endógeno de TCR α que usa una secuencia de salto ribosomal P2A (Pág. 34, Párr. [0157]) y, menciona que, las unidades de transcripción pueden ser diseñadas como bicistrónicas de manera que se permita la co-expresión de los genes que codifican la cadena alfa o la cadena beta en único ARN mensajero bajo el control de un único promotor, el ARN tiene un único marco abierto de lectura en donde los genes están separados mediante secuencias que codifican péptidos de autoescisión como T2A o sitios de reconocimiento de proteasas como la furina, en algunos casos el péptido T2A puede causar salto ribosomal conduciendo a la separación entre el terminal de la secuencia 2A y el siguiente péptido

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

cadena abajo (Pág. 112, Párr. [0472]).

Las reivindicaciones dependientes 13 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 12, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Asimismo, se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 12, también aplica para la reivindicación independiente 23, puesto que dicha reivindicación también se refiere a un método *in vitro* para preparar linfocitos T, el cual comprende: activar los linfocitos T, transducir los linfocitos T activados con el vector que comprenda una secuencia nucleotídica CD8α que codifica un polipéptido de CD8α, una secuencia nucleotídica CD8β que codifica un polipéptido de CD8β, una secuencia nucleotídica de receptor de linfocito T (TCR)α que codifica un polipéptido de TCRα, y una secuencia nucleotídica TCRβ que codifica un polipéptido de TCRβ, en el cual las secuencias nucleotídicas están dispuestas en una orientación 5' a 3' de CD8β-CD8α-TCRβ-TCRα y, en el cual el vector es pseudotipado con una proteína de la envoltura del VSVG, y expandir los linfocitos T transducidos. En consecuencia, la reivindicación 23 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 (Pág. 72, Líneas 8 a 20); (Pág. 135, Fig. 30); (Pág. 45, Líneas 11 a 15); (Pág. 28, Líneas 4 a 7); y D2 (Pág. 437, Reiv. 219); (Pág. 24, Párr. [0089]); (Pág. 113, Párr. [0476]), (Pág. 112, Párr. [0472]).

Las reivindicaciones dependientes 24 a 29 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 23, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 12 (NC2021/0017650 del 31 de marzo de 2025) se refiere a: *“Un método in vitro para preparar linfocitos T, en donde dicho método comprende: activar linfocitos T aislados en presencia de un aminobisfosfonato, en donde dicho aminobisfosfonato comprende ácido zoledrónico (...), transducir de los linfocitos T activados con el vector de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y expandir de los linfocitos T transducidos”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un método <i>in vitro</i> para preparar linfocitos T, que comprende:	Un método para obtener una célula T activada por expansión clonal que comprende: (Pág. 72, Líneas 8 a 10)	Un método <i>in vitro</i> para producir un linfocito Tγδ activado que comprende: (Pág. 385, Col. Izq., Líneas 1 a 11)
activar linfocitos T aislados en presencia de un aminobisfosfonato;	La eliminación de células CD45RA+ monocitos CD14+ a partir de las células sanguíneas; la estimulación de los linfocitos con microesferas de CD3/CD28; (Pág. 72, Líneas 11 a 16)	Inducir la activación mediante estimulación de las células Tγδ empleando aminobisfosfatos de tipo alendronato, ibandronato o pamidronato (Pág. 385, Col. Izq., Líneas 1 a 11 y Pág. 386, Col. Izq., Líneas 55 a 58 y Col. Der., Líneas 1 a 16) y
transducir los linfocitos T activados con una secuencia nucleotídica CD8α que codifica un polipéptido de CD8α, una secuencia nucleotídica CD8β que codifica un polipéptido de CD8β, una	la transducción de las células T activadas con un vector iCasp9-HAI TCR2-RQR-CD8 LV.CD8 y (Pág. 72, Línea 17)	No se menciona



Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

secuencia nucleotídica de receptor de linfocito T (TCR) α que codifica un polipéptido de TCR α , y una secuencia nucleotídica TCR β que codifica un polipéptido de TCR β , en el cual las secuencias nucleotídicas están dispuestas en una orientación 5' a 3' de CD8 β -CD8 α -TCR β -TCR α y		
expandir de los linfocitos T transducidos	Posteriormente las células transducidas fueron expandidas empleando un protocolo de expansión rápida (Pág. 72, Líneas 18 a 20)	expandir las células T $\gamma\delta$ por los aminobisfosfonatos en cultivos primarios de células periféricas de PBCM (Pág. 387, Col. Izq., Líneas 7 y 8)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12, ya que divulga un método para obtener una célula T activada por expansión clonal que comprende: La eliminación de células CD45RA+ y monocitos CD14+ a partir de las células sanguíneas; la estimulación de los linfocitos con microesferas de CD3/CD28; la transducción de las células T activadas con un vector iCasp9-HAI TCR2-RQR-CD8 LV.CD8 y; posteriormente, las células transducidas fueron expandidas empleando un protocolo de expansión rápida que comprende células OKT3, PBMC, HA-1+, LC e IL-2 (Pág. 72, Líneas 8 a 20).

Además, D1 se refiere a un vector que comprende un constructo transgénico que comprende una secuencia control unida operativamente a un marco abierto de lectura que comprende: un polinucleótido que codifica una cadena α correceptora de CD8, un polinucleótido que codifica una cadena β correceptora de CD8, un polinucleótido que codifica una cadena α de TCR, un polinucleótido que codifica una cadena β de TCR (Pág. 97, Reiv. 114) en donde el vector se dispone en sentido 5' a 3' como: secuencia promotora, polinucleótido que codifica la cadena β TCR, polinucleótido que codifica la cadena α de TCR, polinucleótido que codifica la cadena β correceptor CD8 y polinucleótido que codifica la cadena α correceptor CD8 (Pág. 135, Fig. 30).

D1 menciona que la cadena CD8 α madura corresponde con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 70 y la cadena CD8 β madura corresponde con la SEQ ID NO: 75 (Pág. 45, Líneas 11 a 15); en donde la SEQ ID NO: 70 del documento D1 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 11 del polipéptido CD8 α de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2. De manera similar, la SEQ ID NO: 75 del documento D1 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 12 de la cadena β de CD8 SEQ ID NO: 12 como se evidencia en el Alineamiento N° 3.

Adicionalmente, D1 señala que la cadena TCR β madura (sin el péptido señal N-terminal) comprende o consiste de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 108, 110, 112, 114, 116 o 118, en tanto que, la cadena TCR α madura (sin el péptido señal N-terminal) comprende o consiste de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 109, 111, 113, 115, 117 o 119 (Pág. 28, Líneas 4 a 7); en donde las SEQ ID NO: 108 y 116 tienen una identidad del 90.6% y del 90.59% respectivamente con el polipéptido de la cadena α del TCR SEQ ID NO: 28 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 4 y, las SEQ ID NO: 109, 111, 113, 115, 117 o 119 tienen una identidad 98.6%, 97,9%, 97, 9%, 97,2%, 97,9% y 98,6% con el polipéptido de la cadena β del TCR SEQ ID NO: 89 como se evidencia en el Alineamiento N° 5.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 12 y el método divulgado en D1, consiste en que el paso de activación del método de la solicitud menciona que, ocurre en presencia de un aminobisfosfonato, que comprende ácido zoledrónico y ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido risedrónico, ácido ibandrónico, ácido incadrónico,



Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

una sal de cualquiera de los anteriores y/o un hidrato de los mismos y, en que, el paso de transducción del método de la solicitud emplea un vector que comprende las secuencias nucleotídicas dispuestas en una orientación 5' a 3' de CD8β-CD8α-TCRβ-TCRα.

No se evidencia un efecto técnico asociado las diferencias porque, no se suministran las características técnicas esenciales de la invención que corresponden a las secuencias completas de nucleótidos del vector o de sus regiones estructurales codificantes y estas son indispensables para reproducir el proceso ya que, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles secuencias de nucleótidos que codifiquen cualquier conjunto de proteínas CD8β, CD8α, TCRβ y TCRα y, esto impide asociar las pruebas técnicas de los métodos *in vitro* de obtención de linfocitos T que comprenden la transducción con vectores definidos por las secuencias de nucleótidos SEQ ID NO: 91, 92, 93 o 94 (Págs. 51 a 114) con cualquiera de las indeterminadas alternativas estructurales de vectores empleados en la etapa de transducción según se reivindica.

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

Sin embargo, una inducción significativa de la expansión de las células Tγδ dependiente de la dosis de aminobisfosfonatos alendronato, ibandronato y pamidronato en presencia de bajas dosis de IL-2 exógeno (Pág. 386, Col. Der., Líneas 1 a 4), ya había sido divulgada en el documento D3, que se refiere a un método *in vitro* para producir un linfocito Tγδ activado que comprende: Inducir la activación mediante estimulación de las células Tγδ empleando aminobisfosfonatos de tipo alendronato, ibandronato o pamidronato (Pág. 385, Col. Izq., Líneas 1 a 11 y Pág. 386, Col. Izq., Líneas 55 a 58 y Col. Der., Líneas 1 a 16) y expandir las células Tγδ por los aminobisfosfonatos en cultivos primarios de células periféricas de PBCM (Pág. 387, Col. Izq., Líneas 7 y 8).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia de acuerdo con lo divulgado en D3, estaría motivada a incluir aminobisfosfonatos alendronato, ibandronato y pamidronato en presencia de bajas dosis de IL-2 exógeno en el paso de activación de un método para activar linfocitos que comprende un vector que codifica una proteína CD8α y CD8β como el conocido en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 13 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 12, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Asimismo, se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 12, también aplica para la reivindicación independiente 23, puesto que dicha reivindicación también se refiere a un método *in vitro* para preparar linfocitos T, el cual comprende: activar los linfocitos T, transducir los linfocitos T activados con el vector que comprenda una secuencia nucleotídica CD8α que codifica un polipéptido de CD8α, una secuencia nucleotídica CD8β que codifica un polipéptido de CD8β, una secuencia nucleotídica de receptor de linfocito T (TCR)α que codifica un polipéptido de TCRα, y una secuencia nucleotídica TCRβ que codifica un polipéptido de TCRβ, en el cual las secuencias nucleotídicas están dispuestas en una orientación 5' a 3' de CD8β-CD8α-TCRβ-TCRα y, en el cual el vector es pseudotipado con una proteína de la envoltura del VSVG, y expandir los linfocitos T transducidos. En consecuencia, la reivindicación 23 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 (Pág. 72, Líneas 8 a 20); (Pág. 135, Fig. 30); (Pág. 45, Líneas 11 a 15); (Pág. 28, Líneas 4 a 7); y

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

D3 (Pág. 386, Col. Der., Líneas 1 a 4), (Pág. 385, Col. Izq., Líneas 1 a 11 y Pág. 386, Col. Izq., Líneas 55 a 58 y Col. Der., Líneas 1 a 16); (Pág. 387, Col. Izq., Líneas 7 y 8).

Las reivindicaciones dependientes 24 a 29 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 23, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018058002	1 a 18 y 23 a 29	Nivel inventivo
D2	WO2019070541	1 a 18 y 23 a 29	Nivel inventivo
D3	Kunzmann, V., <i>Blood</i> .	13 a 18 y 23 a 29	Nivel inventivo

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con relación a las objeciones por no invención

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por no invenciones de la solicitud bajo estudio en donde resaltó que: “(...) *el método de producción descrito en la solicitud incluye el paso de transducción de células T con el vector reivindicado. Es evidente para una persona versada en la materia que, tras este proceso, las células T incorporan dicho vector y pueden integrar sus elementos genéticos de manera estable en su cromosoma, tal como se define en la reivindicación 1. En consecuencia, la población celular reivindicada en las nuevas reivindicaciones 20 y 31 (derivadas de las anteriores reivindicaciones 34 y 50, respectivamente) se distingue de los linfocitos T de origen natural, lo cual puede verificarse mediante la secuenciación del material genético presente en dichas células (vector y/o ADN genómico).*

Asimismo, se enfatiza que el vector definido en la reivindicación 1, en su forma modificada, se compone de elementos genéticos específicos dispuestos en una orientación determinada (es decir, secuencias de nucleótidos que codifican genes definidos y organizados en una orientación 5' a 3': CD8β-CD8α-TCRβ-TCRα). Este vector, con dicha disposición genética, no se encuentra en la naturaleza. Es importante señalar que el examinador no ha objetado la reivindicación 1, lo que implica un reconocimiento implícito de que la estructura del vector no es de origen natural.

Por extensión, un vector que incorpora elementos adicionales, como los definidos en las nuevas reivindicaciones dependientes 9 a 12 (basadas en las antiguas reivindicaciones 17, 18, 25 y 26, respectivamente), tampoco se encuentra en la naturaleza y se distingue estructuralmente de los vectores naturales. Incluso si algunos de sus elementos individuales existieran de manera natural, la organización específica de estos dentro del casete génico, tal como se exige en la reivindicación 1, confiere al vector una estructura única y distinguible de cualquier otro vector natural.

En consecuencia, las nuevas reivindicaciones 9 a 12 deben considerarse una invención y patentables. Adicionalmente, se informa que las reivindicaciones 11 a 14, 21 y 23 han sido eliminadas. En ese sentido amablemente solicita al examinador reconsiderar su opinión y dar por superada la presente objeción.”



Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que a pesar de las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, el objeto de las reivindicaciones 19 y 30 no se consideran como una invención, toda vez que, se refiere a una población de linfocitos T expandidos que pretende definirse mediante su proceso de producción, cuando dicho producto puede y debe describirse por sus características técnicas esenciales que corresponden a las secuencias heterólogas que lo distinguen de cualquier célula T de origen natural o, en su defecto mediante la referencia a un depósito particular de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 29. De manera que, en ausencia de dichas características técnicas esenciales es imposible para esta oficina distinguir el producto reivindicado de cualquier población de células T de origen natural o que pueda ser aislada y, por tal razón, esta oficina considera que mientras el producto no se defina de manera específica por sus secuencias de nucleótidos recombinantes no es posible dar por superada dicha objeción.

En este punto, es importante resaltar al solicitante que la argumentación relativa a que el proceso de obtención del producto implica una etapa de transducción, la cual diferenciaría el mismo de cualquier alternativa de origen natural, no es aplicable en este caso. La definición de un producto mediante su proceso de obtención únicamente es permisible cuando este no puede ser definido de otra manera. En el presente caso, la población de linfocitos T reclamada en las reivindicaciones 19 y 30 puede definirse mediante sus secuencias recombinantes, las cuales están incluidas en la descripción de la solicitud. Por lo tanto, es imperativa la inclusión de estas secuencias como características técnicas en las reivindicaciones relativas al mismo.

Adicionalmente, se le asiste la razón al solicitante con relación a las reivindicaciones 9 a 12, toda vez que, esta Oficina encuentra que la materia allí descrita cumple con lo dispuesto en el artículo 15b y, por lo tanto, no se encuentra excluida de patentabilidad.

Argumentos con relación a las objeciones por excepción a la patentabilidad

En lo relativo a los argumentos del solicitante con referencia a las objeciones por excepción a la patentabilidad de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(…) En relación con las objeciones planteadas, sin estar de acuerdo con ellas, pero con el fin de dar continuidad al proceso, el solicitante ha decidido modificar las reivindicaciones 35 a 37. En particular, la reivindicación 35 ha sido modificada para eliminar cualquier referencia a un método y enfocarse exclusivamente en una composición que comprende una población de linfocitos T expandidos, lo que la hace patentable. En consecuencia, las reivindicaciones dependientes 36 y 37 también deberían considerarse patentables por las mismas razones.*

Por otro lado, las reivindicaciones 38 a 41 y 51 han sido eliminadas, por lo que se considera superada la objeción correspondiente.

Respecto a las reivindicaciones 42 a 49, el solicitante informa que las reivindicaciones 45 y 46 han sido eliminadas. Asimismo, la reivindicación 42 ha sido modificada para definir de manera explícita un método in vitro para la preparación de linfocitos T, excluyendo cualquier referencia a su aplicación en un sujeto o a su relación con materia no patentable o tratamientos específicos. Además, dicha posibilidad de llevar a cabo el método de manera in vitro se contempla en la evidencia suministrada en la descripción principalmente en el párrafo [000125]. En este sentido, las reivindicaciones dependientes 43, 44 y 47 a 49 también deberían considerarse patentables por las mismas razones.

Por lo tanto, se solicita amablemente al examinador considerar superada la objeción planteada.”

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

Es importante aclarar que, como se explicó en el Oficio N° 20216, las objeciones relacionadas a materia exceptuada de patentabilidad están en conformidad a lo dispuesto en la norma vigente, específicamente con el artículo 20 literal d) de la Decisión 486. Por lo tanto, a pesar de la opinión del solicitante, estas objeciones deben ser superadas. Esto se ha logrado mediante la eliminación de la materia relativa a métodos de tratamiento en las actuales reivindicaciones presentadas bajo el radicado N° NC2021/0017650 el 31 de marzo de 2025.

Argumentos con relación a las objeciones por reivindicaciones relativas a un uso

En que respecta a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por reivindicaciones que se refieren a usos en la solicitud bajo estudio en donde sostiene que: *“(...) Sin estar de acuerdo, pero con el único fin de dar continuidad al proceso, el solicitante amablemente ha decidido eliminar la reivindicación 11 del nuevo capítulo reivindicatorio. En ese sentido es posible considerar superada la presente objeción. [sic]”*

Es pertinente aclarar que, como se indicó en el Oficio N° 20216, las objeciones relacionadas a reivindicaciones relativas a usos están de conformidad con la norma vigente, específicamente con el artículo 14 de la Decisión 486. Por lo tanto, contrario a la opinión del solicitante, estas objeciones deben ser superadas. A pesar de las modificaciones presentadas en las actuales reivindicaciones presentadas bajo el N° NC2021/0017650 el 31 de marzo de 2025, la objeción por materia relativa a usos persiste. Esto se debe a que, la materia reclamada en las reivindicaciones 20 a 22 corresponde a un uso. Aunque el preámbulo se refiera a un producto de tipo composición, este no se define mediante ninguna característica técnica esencial estructural, en su lugar, se menciona el tipo de cáncer para el cual es usada la composición, lo cual corresponde a materia no susceptible de patentabilidad.

Argumentos con relación a las objeciones por claridad y concisión de las reivindicaciones

En lo concerniente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones incumplimiento del artículo 30 de la solicitud bajo estudio en donde afirma que: *“(...) una persona versada en la materia, con base en la enseñanza de la presente invención, comprendería que la orientación de las secuencias de nucleótidos que codifican las cadenas TCR $\alpha\beta$ y CD8 $\alpha\beta$, y no las secuencias de nucleótidos específicas, en un vector, influye directamente en la expresión y funcionalidad del transgén. (Véase también la sección de novedad y nivel inventivo).*

Asimismo, el solicitante desea resaltar que, si bien reconoce la autonomía del examinador colombiano, el efecto técnico asociado a la orientación está claramente sustentado y respaldado por las reivindicaciones de la patente estadounidense concedida (U.S. 11,975,025). Dichas reivindicaciones ilustran y refuerzan lo aquí expuesto sin afectar la normativa ni la independencia del presente examen en Colombia.

La reivindicación 1, en su forma modificada, define la orientación de los genes codificantes necesarios para lograr la expresión y funcionalidad mejoradas mencionadas anteriormente. Cualquier restricción adicional, como limitar la materia reivindicada a secuencias de nucleótidos específicas de la construcción ejemplificada, resultaría en una limitación indebida y privaría al solicitante de una recompensa justa por la divulgación de su invención. Por lo tanto, es posible afirmar que la reivindicación 1 es clara y se encuentra plenamente sustentado en la descripción.

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

(...)

Además, el solicitante desea resaltar que la redacción de las nuevas reivindicaciones es clara. En particular, la reivindicación 4 establece que el polipéptido CD8 α comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos del polipéptido CD8 α tal como se incluye en el SEQ ID NO: 11, y el polipéptido CD8 β comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos del polipéptido CD8 β tal como se incluye en el SEQ ID NO: 12.

Por su parte, la reivindicación 6 establece que el polipéptido TCR α y el polipéptido TCR β comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos del polipéptido TCR α y el polipéptido TCR β , respectivamente, tal como están comprendidos en SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14, respectivamente. En virtud de lo anterior, se solicita amablemente dar por superada la presente objeción.

(...)

Respecto a la falta de claridad y soporte de la nueva reivindicación 12, el solicitante desea resaltar que la presente solicitud describe de manera clara y detallada un método para la preparación de células T, incluyendo la activación de células T aisladas en presencia de un aminobisfosfonato, en particular ácido zoledrónico, o en presencia de un anticuerpo anti-CD3 y un anticuerpo anti-CD28 ([0030], [0032] y [0048]). En este sentido, la redacción de la reivindicación 27 se encuentra respaldada en la descripción, ya que esta enseña expresamente que la activación de las células T puede llevarse a cabo utilizando estos compuestos. Adicionalmente, la modificación realizada en la reivindicación encuentra soporte en los párrafos [0048], [0053], [00192] y [00207], así como en la Figura 4 de la solicitud.

Asimismo, la solicitud enseña que los métodos para la preparación de células T $\alpha\beta$ modificadas genéticamente que expresan proteínas recombinantes son ampliamente conocidos en el estado de la técnica, como se menciona en el documento US 2019/0247433 ("la solicitud '433") ([00227]). En particular, la solicitud '433 describe métodos de transducción de células T que incluyen la activación de células T en un cultivo de PBMC con un anticuerpo anti-CD3 y un anticuerpo anti-CD28, seguida de la transducción de las células activadas con un vector viral ([0140]). Adicionalmente, el proceso de manufactura de células T ha sido descrito previamente en la literatura científica. Por ejemplo, Levine et al. ("Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy." Mol Ther Methods Clin Dev. 2016 Dec 31;4:92-101) enseña procesos de activación, transducción y expansión de células T en la página 92, columna derecha; página 93, columna derecha; página 95, columna derecha; Figura 2 (encuentre dicho documento en el Anexo 1 de este memorial).

Por ende, una persona versada en la materia, teniendo en cuenta la enseñanza de la presente invención y el conocimiento general en el estado de la técnica, comprendería claramente cómo llevar a cabo los pasos de activación, transducción y expansión de células T tal como se recita en la reivindicación 12.

Por lo tanto, el solicitante argumenta que la reivindicación 12 es clara y está debidamente respaldada en la descripción. En este sentido, se solicita amablemente que la objeción sea reconsiderada y dada por superada.

(...)

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

En este sentido, el solicitante desea resaltar que la antigua reivindicación 29 (ahora reivindicación 14) establece que el aminobisfosfonato comprende además ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido risedrónico, ácido ibandrónico, ácido incadrónico, una sal de cualquiera de los anteriores y/o un hidrato de los mismos.

Con respecto al soporte en la descripción, el uso de estos aminobisfosfonatos en la preparación de células T es un conocimiento bien establecido en la técnica. Por ejemplo, el documento WO2016166544 enseña que "durante la etapa de cultivo, la adición de al menos uno o una combinación de componentes específicos, como el aminobisfosfonato, en particular el ácido pamidrónico, el ácido alendrónico, el ácido zoledrónico, el ácido risedrónico, el ácido ibandrónico, el ácido incadrónico, una sal de los mismos y/o un hidrato de los mismos, permite la expansión de células T en cultivo" (página 23, líneas 8-12) y que en la descripción se contempla en el método divulgado en los párrafos [00030] a [00032].

Por lo tanto, el solicitante argumenta que la reivindicación 14 cuenta con el debido respaldo en la descripción y en el estado de la técnica. En consecuencia, se solicita amablemente que la objeción sea reconsiderada y dada por superada.

(...)

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."

De lo anterior, se aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante, una persona del campo técnico no podría reproducir el vector de expresión reivindicado, ni los métodos para la obtención de linfocitos T activados partiendo únicamente de la mención de la disposición de los productos codificados por el vector. Para definir un vector de expresión es imprescindible su estructura que corresponde a su secuencia completa de nucleótidos, ya que esto no solo permite conferir autosuficiencia al capítulo reivindicatorio, sino también delimitar el alcance de la invención a una razonable generalización de lo explorado en la solicitud.

Además, es importante señalar que la Oficina Colombiana presenta directrices específicas para el examen de una solicitud de patente, las cuales, en lo que respecta a la claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones, están dictadas por el artículo 30 de la Decisión 486. Por lo tanto, no se guía ni se vincula a ninguna directriz de examen de patentabilidad basada en conceptos técnicos de otras jurisdicciones. Por esta razón, los argumentos relativos a los conceptos técnicos emitidos por otras oficinas carecen de relevancia para el trámite de la presente solicitud.

Por otra parte, con relación a los argumentos del solicitante que sostienen que las reivindicaciones 4 y 6 son claras porque incluyen las secuencias del polipéptido CD8 $\alpha\beta$ o del polipéptido TCR $\alpha\beta$, esta Oficina se permite señalar que no es así. Dichas reivindicaciones tienen como objeto de protección un vector, que por definición corresponde a una molécula de polinucleótidos; sin embargo, las características técnicas suministradas corresponden a secuencias de aminoácidos que definen los polipéptidos codificados, por lo que, existe una incongruencia entre lo referido en el preámbulo y lo definido en la parte caracterizante. En consecuencia, si el objeto principal a proteger es un vector, deben suministrarse en las reivindicaciones las características técnicas esenciales estructurales del mismo, que son sus secuencias de nucleótidos.

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

Finalmente, con relación a los argumentos a favor de la claridad de los procesos de las reivindicaciones 12 a 18 y 23 a 29, esta Oficina reitera que dichos métodos no están definidos mediante todas las etapas técnicas y/o condiciones esenciales necesarias para su reproducción. Esto se debe a que, no se incluye la secuencia del vector empleado en el paso de transducción, que permite la obtención del linaje de linfocitos T específicos activados. Esta condición es un elemento fundamental, ya que, como lo afirma el solicitante en su argumento, las condiciones mencionadas como los aminobisfosfatos, estatinas y demás, son parámetros y compuestos empleados de manera rutinaria en los métodos ya conocidos de activación de cualquier tipo de linfocitos T. Por lo tanto, esta caracterización no permite delimitar la invención específica reclamada por el solicitante.

Argumentos con relación a las objeciones por falta de suficiencia de la Descripción

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones incumplimiento del artículo 28 de la solicitud bajo estudio en donde manifiesta que: *“(…) su desacuerdo con la opinión del examinador, ya que una persona versada en la materia, con base en la enseñanza de la presente invención, comprendería que la orientación de las secuencias de nucleótidos que codifican las cadenas TCR $\alpha\beta$ y CD8 $\alpha\beta$ en un vector, y no las secuencias específicas de nucleótidos, es el factor determinante para lograr una mejor expresión y funcionalidad del transgén. Esta afirmación se sustenta en las reivindicaciones concedidas en la patente estadounidense US 11.975.025.*

Asimismo, el efecto técnico inventivo de la presente invención se basa en la orientación específica de las secuencias en el vector, por lo que no es necesario demostrar experimentalmente cada una de las posibles secuencias que podrían disponerse bajo dicha orientación. Exigir evidencia para múltiples variantes de secuencias en una misma orientación es una carga desproporcionada y no se ajusta a los principios de suficiencia de la descripción. Como lo establece el Manual Andino de Patentes (2022, p. 22), basta con incluir ejemplos o pruebas puntuales que demuestren el efecto técnico, sin que sea necesario proporcionar datos para todas las alternativas posibles dentro de la materia reivindicada:

Además, con las modificaciones realizadas, no solo se ha restringido la materia reclamada, sino que se ha brindado mayor claridad en la forma en que se reivindica la invención, siguiendo las sugerencias del examinador. Por lo tanto, se ha definido la materia de manera precisa y comprensible dentro de el alcance dado por la evidencia que suministra descripción, lo que debería considerarse como una generalización razonable. [sic]

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 llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.”

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que, tal y como se explicó en el Oficio N° 20216 la objeción relativa a la falta de suficiencia de la descripción se ajusta a lo dispuesto en la norma vigente, en particular en el artículo 28 de la Decisión 486. Por lo tanto, a pesar de la opinión del solicitante, esta objeción debe ser superada.

Adicionalmente, con relación a los argumentos relativos a las concesiones foráneas, se aclara que, la Oficina Colombiana presenta directrices específicas para el examen de una solicitud de patente, las cuales, en lo que respecta a la suficiencia de la descripción, están dictadas por el artículo 28 de la Decisión 486. Por lo tanto, no se guía ni se vincula a ninguna directriz de examen de patentabilidad basada en conceptos técnicos de otras

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

jurisdicciones. Por tal razón, los argumentos acerca de los conceptos técnicos emitidos por otras oficinas carecen de relevancia para el trámite de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta lo anterior, y contrario a lo afirmado por el solicitante, una persona del campo técnico no podría reproducir el vector de expresión ni los métodos para la obtención de linfocitos T activados partiendo únicamente de la mención de la disposición de los productos codificados por el vector. Para definir un vector de expresión, es imprescindible referirse a sus secuencias completas de nucleótidos, ya que son dichas estructuras específicas a las que puede correlacionarse la evidencia técnica suministrada. Por tal razón, esta Oficina considera que la mera mención de los nombres de los productos codificados por el vector y la disposición de sus secuencias codificantes no se considera una definición del producto suficiente que obedezca a una generalización razonable de la molécula reclamada, porque implicaría una excesiva experimentación adicional por parte de la persona del campo técnico interesada en reproducir el vector y llegar a la solución del problema técnico planteado en la solicitud.

Argumentos con relación a las objeciones por falta de Nivel Inventivo

En lo concerniente a los argumentos del solicitante con respecto a las objeciones por falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde enfatiza que: *"(...) como se mencionó previamente, el documento D1 no enseña ni sugiere la característica clave de la reivindicación 1, a saber, "donde las secuencias de nucleótidos están dispuestas en una orientación de 5' a 3' en el orden CD8 β -CD8 α -TCR β -TCR α ".*

Por su parte, el documento D2 describe células CD4+ que expresan CD8 exógeno junto con diversos receptores de células T (TCR). Sin embargo, D2 tampoco enseña ni sugiere la característica faltante en D1, es decir, la orientación específica de las secuencias de nucleótidos establecida en la reivindicación 1.

En este sentido, D1 y D2, ya sea analizados individualmente o en combinación, no enseñan ni sugieren la totalidad de las características de la reivindicación 1. Por lo tanto, dicha reivindicación es patentable sobre D1 en vista de D2. De igual manera, las reivindicaciones dependientes también deben considerarse patentables por, al menos, las mismas razones.

Efecto técnico ventajoso de la presente invención

Ninguna de las referencias previas enseña ni sugiere la orientación específica de las secuencias de nucleótidos establecida en la reivindicación 1. Además, una persona versada en la materia no tendría una motivación evidente para utilizar un vector que contenga TCR $\alpha\beta$ y CD8 $\alpha\beta$ en la orientación específica CD8 β -CD8 α -TCR β -TCR α para lograr características funcionales superiores sin la enseñanza de la presente invención. En otras palabras, no cualquier vector que contenga TCR $\alpha\beta$ y CD8 $\alpha\beta$ produciría los mismos resultados funcionales.

Aun si se argumentara una supuesta obviedad prima facie, lo cual no aplica en este caso, la evidencia de resultados inesperados presentada en la descripción supera dicha objeción.

En particular, se ha demostrado que los vectores en los que las secuencias codificantes para CD8 $\alpha\beta$ están ubicadas corriente arriba de las secuencias codificantes para TCR $\alpha\beta$, como PTE.CD8.TCR.WPRE, presenta características funcionales significativamente superiores en comparación con los vectores en los que CD8 $\alpha\beta$ está ubicado aguas abajo

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

de TCR $\alpha\beta$, como PTE.WPRE, TPE.WPRE y PTE.fn.WPRE. La disposición de estos elementos se puede observar en la Figura 3 de la invención, reproducida a continuación:

(...)

Esta superioridad funcional se evidencia mediante:

- 1. Mayor coexpresión de CD8 $\alpha\beta$ y TCR $\alpha\beta$, según se muestra en las Figuras 4, 10 y 11.*
- 2. Mayor liberación de IFN γ específica para el péptido, evidenciado en las Figuras 13A-13C y 15A-15C.*
- 3. Mejor actividad de eliminación de células tumorales, como se observa en las Figuras 12 y 14 (mostradas a continuación):*

Estos resultados son inesperados, ya que ni D1 ni D2 enseñan ni sugieren la orientación específica de las secuencias de nucleótidos establecida en la reivindicación 1, y mucho menos las ventajas funcionales que presentan las células T transducidas con los vectores reivindicados.

(...)

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.”

Esta Oficina se permite reiterar que, la objeción por nivel inventivo se mantiene, dado que, tal y como se encuentran definidos el vector y los métodos *in vitro* para preparar linfocitos T, no es posible correlacionar los datos de la descripción a la materia reclamada, toda vez que, la descripción se refiere a productos y procesos que comprenden secuencias de nucleótidos específicas.

En este sentido y, contrario a lo argumentado por el solicitante, no es posible asociar los resultados de los mayor coexpresión de CD8 $\alpha\beta$ y TCR $\alpha\beta$ de las Figuras 4, 10 y 11; mayor liberación de IFN γ específica para el péptido de las Figuras 13A-13C y 15A-15C y mejor actividad de eliminación de células tumorales de la Figura 12, con los vectores y procesos definidos de manera general que no refieren la secuencia de nucleótidos completa del vector como se reivindican. Así las cosas, esta Oficina advierte que mientras las reivindicaciones no definan las secuencias de ácidos nucleicos del vector en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, no será posible reconocer los efectos técnicos mencionados por el solicitante y, por consiguiente, evaluar la altura inventiva de la materia reclamada.

Aunado a lo anterior, es importante resaltar que el documento D1 ya se refiere a un vector que comprende un constructo transgénico con una secuencia control unida operativamente a un marco abierto de lectura que comprende: un polinucleótido que codifica una cadena α correceptora de CD8, un polinucleótido que codifica una cadena β correceptora de CD8, un polinucleótido que codifica una cadena α de TCR, un polinucleótido que codifica una cadena β de TCR y a un método para obtener una célula T activada por expansión clonal que comprende transducir linfocitos T activados con el vector. En consecuencia, dicha anterioridad es pertinente y se considera el documento más cercano a la presente solicitud, ya que, corresponde a una alternativa que ya resuelve el problema técnico planteado en la misma: La coexpresión eficiente y segura de transgenes CD8 $\alpha\beta$ y TCR $\alpha\beta$.

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

De manera similar, el documento D2 ya se refiere a un método *in vitro* para producir una célula que comprende transducir la célula con un vector que contiene un ácido nucleico que codifica un polipéptido que contiene una secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a las SEQ ID NO: 313 y 391, que expresan los polipéptidos TCR α y TCR β . Por lo que, sería previsible para la persona del campo técnico interesada en vectores de coexpresión de polipéptidos TCR y CD8 emplear las secuencias de nucleótidos que codifican un TCR α y un TCR β del documento D2 en un vector para coexpresión como el de D1 y, de esta manera, llegaría a obtener los productos y procesos reclamados en la presente solicitud sin un esfuerzo inventivo.

Finalmente, es importante mencionar que, tal y como se presenta en el numeral 7 y 8.1 del presente Oficio, se incluye un nuevo documento, denominado D3. Este documento, en combinación con el documento D1, al igual que la combinación de los documentos D1 y D2, desvirtúa la actividad inventiva de los métodos reclamados en las actuales reivindicaciones 12 a 18 y 23 a 29.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0017650		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/034639		27/05/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
27/05/2019				X					
Solicitante									
IMMATICS US, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	20 a 22	Art. 15	19 y 30	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 18 y 23 a 29
Palabras clave utilizadas	T CELL RECEPTOR, T CELL POLIPEPTIDE, ALPHA T CELL RECETPOR, ALPHA T CELL POLIPEPTIDE, BETA T CELL RECEPTOR, BETA T CELL POLIPEPTIDE, CD8 POLIPEPTIDE, ALLPHA CD8, BETA CD8, ADOPTIVE THERAPY, VIRAL VECTOR
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/867, C07K 14/15, A61P 35/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP (¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado (²)
SIPI	CO 16022420	04/08/2014	-	-	A
	CO NC2017/0012891	29/06/2016	-	-	
	CO NC2020/0008803	29/06/2016	-	-	
	CO NC2020/0008806	29/06/2016	-	-	
ISA EPO	WO2018058002	29/03/2018	1 a 18 y 23 a 29 SEQ ID NO: 11, 12, 28 y 89	SEQ ID NO: 120, 121, 122, 108, 116 109, 111, 113, 115 y 117 (95%) (Pág. 97, Reiv. 114), (Pág. 135, Fig. 30), (Pág. 28, Líneas 11 a 19); (Pág. 28, Líneas 4 a 7);	X Y
	WO2018148454	16/08/2018	-	-	A
	US2019000878	03/01/2019	-	-	
	WO2019070541	11/04/2019	1 a 18 y 23 a 29 SEQ ID NO: 13 y 14	SEQ ID NO: 313, 341 (95% y 97%) (Pág. 24, Párr. [0089]) (Pág. 113, Párr. [0476]), (Pág. 35, Párr. [0157]) (Pág. 112, Párr. [0472]).	Y
	US2019125798	02/05/2019	-	-	A
	WO2020049496	12/03/2020	-	-	
	Yang, S.	22/05/2008	-	-	
USPTO	US2011236966	29/09/2011	-	-	A
	WO2018172533	27/09/2018	-	-	
	WO2019204662	24/10/2019	-	-	
PatBase	US2019083596	21/03/2019	-	-	A



Oficio N° 7472 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0017650

Orbit	US20230248825	10/08/2023	-	-	A
STN			-	-	A
Google Académico	Kunzmann, V.,	15/07/2000	12 a 18 y 23 a 29	(Pág. 386, Col. Der., Líneas 1 a 4), (Pág. 385, Col. Izq., Líneas 1 a 11 y Pág. 386, Col. Izq., Líneas 55 a 58 y Col. Der., Líneas 1 a 16); (Pág. 387, Col. Izq., Líneas 7 y 8).	Y
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)			Yang, S., Cohen, C. J., Peng, P. D., Zhao, Y., Cassard, L., Yu, Z., Zheng, Z., Jones, S., Restifo, N. P., Rosenberg, S. A., & Morgan, R. A. (2008). Development of optimal bicistronic lentiviral vectors facilitates high-level TCR gene expression and robust tumor cell recognition. <i>Gene therapy</i> , 15(21), 1411–1423. https://doi.org/10.1038/gt.2008.90		
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.			Kunzmann, V., Bauer, E., Feurle, J., Weissinger, F., Tony, H. P., & Wilhelm, M. (2000). Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. <i>Blood</i> , 96(2), 384–392.		
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (24/04/2025)					