

P- 2021/38182

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0017650**

Solicitud de patente a nombre de **IMMATICS US, INC.**

CLARKE MODET & CO COLOMBIA SAS, por intermedio de JULIANA GONZÁLES GUZMÁN mayor de edad, identificada con cédula de ciudadanía número 39.808.557, abogada en ejercicio portadora de la tarjeta profesional número 174.941, actuando como apoderada de la sociedad IMMATICS US, INC., domiciliada en Houston, Texas, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **7472** notificado electrónicamente el 20 de mayo de 2025, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicite prorroga el pasado 13 de agosto de 2025, me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de veintiún (21) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 31 de marzo de 2025. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de:

- 1.1.1** Incluir las secuencias de aminoácidos que caracterizan los polipéptidos CD8 α y CD8 β con las SEQ ID NO: 11 y 12 respectivamente. Esta modificación se sustenta en la antigua reivindicación 2.
- 1.1.2** Incluir las secuencias de aminoácidos que caracterizan los polipéptidos TCR α y TCR β con las SEQ ID NO: 13 y 14 respectivamente. Esta modificación se sustenta en la antigua reivindicación 3.

- 1.1.3 Incluir la secuencia de nucleótidos del vector y del elemento regulador postranscripcional (PRE) de un elemento PRE de marmota (WPRES). Estas estructuras se sustentan en el ejemplo 10, Figura 36, Tabla 2 y párrafo [000198] de la descripción.
- 1.2 Se eliminaron las reivindicaciones 2 a 8, 14 y 24. Además, se ajustó la numeración del documento.
- 1.3 Se modificó la antigua reivindicación 9 (nueva reivindicación 2) con el fin de restringir el grupo de la secuencia promotora.
- 1.4 Se modificó la antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 3) con el fin de restringir el vector vírico únicamente a lentivirus.
- 1.5 Se modificó la antigua reivindicación 11 (nueva reivindicación 4) con el fin de restringir la proteína de envoltura de manera que sea únicamente una versión quimérica del virus endógeno felino nativo (RD114TR) con secuencia SEQ ID NO: 97. Esta reivindicación se sustenta en la Tabla 2 de la descripción.
- 1.6 Se unificó las antiguas reivindicaciones 12 y 17 en la nueva reivindicación 5.
- 1.7 Se modificó la antigua reivindicación 20 (nueva reivindicación 11) con el fin de:
 - 1.7.1 Aclarar que el péptido de la superficie de las células cancerosas tiene la SEQ ID NO: 147. Dicha modificación se sustenta en la tabla 1 y párrafo [000204] de la descripción.
 - 1.7.2 Eliminar la expresión "*péptido que es seleccionado entre cualquiera de las SEQ ID NOs: 98 a 255*".
- 1.8 Se modificó la antigua reivindicación 23 (nueva reivindicación 14) con el fin de:
 - 1.8.1 Hacer que la reivindicación dependa del método de las reivindicaciones 5 a 9.
 - 1.8.2 Restringir la caracterización a aclarar que el vector es pseudotipado con una proteína de la envoltura del VSV-G.

- 1.9 Se modificó la antigua reivindicación 26 (nueva reivindicación 16) con el restringir el grupo del que se selecciona la estatina.
- 1.10 Se incluyó la nueva reivindicación 21 con el fin de reclamar que en el vector el elemento WPRE de SEQ ID NO: 265 se sustituye por el elemento WPRE de SEQ ID NO: 266. Esta reivindicación se sustenta en el ejemplo 10, Figura 36, Tabla 2 y párrafo [000198] de la descripción.

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

2. Pago de tasas

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

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

Por otra parte, es deseo del solicitante requerir que, si el examinador considera que aún existen motivos que impidan la concesión de la solicitud, proceda a emitir un nuevo examen de patentabilidad, para lo cual se anexa el respectivo pago de nuevo examen.

3. No es una invención

El Examinador considera que, conforme al literal b) del artículo 15 de la Decisión 486 de 2000, las reivindicaciones 19 y 30 no constituyen invención.

Objeción del examinador:

A su juicio, la población de linfocitos T expandidos reclamada se define únicamente por su proceso de producción, lo que no permite distinguirla de linfocitos T naturales.

Además, la reivindicación no incorpora características técnicas esenciales, como una secuencia de nucleótidos recombinante o un número de depósito de línea celular, que acrediten la existencia de modificaciones bioquímicas o genéticas asociadas a una secuencia heteróloga.

Argumentos del solicitante:

En este sentido, el solicitante desea resaltar que, dadas las modificaciones introducidas en la reivindicación 1, de la cual dependen las antiguas reivindicaciones 19 y 30 (ahora nuevas reivindicaciones 10 y 20), dicha reivindicación ha sido debidamente restringida en cuanto a las características estructurales esenciales de los polipéptidos y del vector.

En particular, la reivindicación 1 ahora especifica que:

- el polipéptido CD8 α comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, y el polipéptido CD8 β comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12;
- el polipéptido TCR α y el polipéptido TCR β comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14, respectivamente; y
- el vector comprende la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 94, la cual incluye un elemento regulador postranscripcional (PRE) correspondiente a la secuencia WPRE de SEQ ID NO: 265, o alternativamente, en la que dicho elemento WPRE de SEQ ID NO: 265 es reemplazado por el elemento WPRE de SEQ ID NO: 266.

En consecuencia, las reivindicaciones 19 y 30 (actuales 10 y 20), que se refieren a una población de células T expandidas y transducidas con el vector definido en las reivindicaciones 1 a 4, deben ser consideradas como parte de la misma invención. Es importante resaltar que estas células no corresponden a células T presentes de manera natural en la naturaleza, sino que derivan de un proceso de expansión in vitro y transducción con un vector estructuralmente caracterizado, lo cual les confiere una configuración sintética y técnica específica que no puede encontrarse en organismos naturales.

De esta forma, el alcance de las reivindicaciones 10 y 20 no solo incorpora la caracterización estructural del vector definida en la reivindicación 1, sino que también está plenamente respaldado en la descripción y deriva de un constructo artificial, concreto y claramente caracterizado, asegurando claridad y soporte técnico en los términos exigidos.

4. Reivindicaciones relativas a uso

El Examinador considera que, conforme al artículo 14 de la Decisión 486 de 2000, solo son patentables las invenciones de producto o procedimiento.

Objeción del examinador:

En este sentido, determina que las reivindicaciones 20 a 22 no son patentables, dado que, aunque se presentan como una composición que comprende linfocitos T, no se incluyen características técnicas propias del producto, como un depósito específico de la población celular o secuencias de nucleótidos recombinantes. En su lugar, las reivindicaciones se refieren a la capacidad de los linfocitos T de destruir células cancerosas asociadas a péptidos definidos por SEQ ID NO: 98 a 255 en distintos tipos de cáncer, lo que en realidad describe un uso terapéutico, el cual no es considerado patentable.

Argumentos del solicitante:

De manera similar, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del Examinador, dado que las antiguas reivindicaciones 20 a 22 (ahora nuevas 11 a 13) dependen directamente de la reivindicación 1, la cual se encuentra claramente delimitada a secuencias nucleotídicas recombinantes específicas que estructuralmente definen el vector. Este vector comprende la población de linfocitos T expandidos que constituyen la composición reclamada, de modo que las reivindicaciones 11 a 13 derivan de un constructo concreto y claramente caracterizado, y por tanto deben considerarse patentables.

Adicionalmente, estas reivindicaciones dependen también del método *in vitro* definido en las reivindicaciones 5 a 9, lo que restringe de manera expresa su alcance a procesos únicamente *in vitro*, sin abarcar procedimientos *in vivo*. Esta limitación se encuentra debidamente respaldada en la descripción y en la evidencia experimental. Por ejemplo, el párrafo [000215] y la Figura 12 muestran que los linfocitos T $\gamma\delta$ procedentes del donante 3, transducidos con un vector vírico 4-en-1 portador de PTE.CD8.TCR.WPRE, presentan una elevada expresión de CD8 y TCR en superficie, correlacionada con su actividad citolítica *in vitro* frente a líneas celulares como UACC257 que presentan el péptido diana. Dicha interacción está relacionada con modificación introducida en la reivindicación 11 donde se aclara que el péptido diana tiene la SEQ ID NO: 147, evidenciando que la composición reivindicada se limita a la capacidad de unión y

funcionalidad *in vitro* de los linfocitos modificados, y no constituye un efecto terapéutico en sí mismo, sino por el contrario hace parte de las características técnicas funcionales de la composición.

En este sentido, la definición de la composición mediante características estructurales y funcionales se ajusta plenamente a lo establecido en la Guía de Examen de Patentabilidad 2023, que reconoce que *"las características técnicas funcionales son aquellas que definen los elementos en términos de su uso o su función"*, y que dichas características son admisibles cuando, para el experto en la materia, no resulte obvio el funcionamiento a partir de las características estructurales esenciales.

Asimismo, el artículo 51 de la Decisión 486 establece que: *"El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción, los dibujos y en su caso, el listado de secuencias o el depósito de material biológico servirán para interpretarlas"*.

De ello se desprende que, si bien la descripción puede contener aplicaciones o ejemplos relacionados con la invención, el alcance de protección está definido por las reivindicaciones, y corresponde al solicitante restringir la materia únicamente a procesos y productos *in vitro*. En consecuencia, no existe fundamento legal para extrapolar interpretaciones más amplias derivadas de la descripción. Por todo lo anterior, el solicitante solicita respetuosamente al Examinador que se dé por superada la presente objeción.

5. Claridad y concisión de las reivindicaciones

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

- 5.1** El Examinador considera que la reivindicación 1 no es clara ni está sustentada en la descripción, pues reclama un vector que comprende secuencias que codifican CD8 α , CD8 β , TCR α y TCR β sin definir ninguna característica técnica esencial estructural, limitándose a mencionar el nombre de los productos codificados, lo cual abarca alternativas indefinidas. Sugiere restringir la reivindicación a una

generalización razonable de las estructuras efectivamente exploradas en la solicitud.

En este sentido, y tal como se evidencia en las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio, el vector se encuentra ahora claramente caracterizado a partir de la secuencia de aminoácidos de cada una de las proteínas CD8 α (SEQ ID NO: 11), CD8 β (SEQ ID NO: 12), TCR α (SEQ ID NO: 13) y TCR β (SEQ ID NO: 14), así como de la secuencia nucleotídica del propio vector (SEQ ID NO: 94), que incluye un elemento regulador postranscripcional WPRE definido en SEQ ID NO: 265 o, en su defecto, la variante de SEQ ID NO: 266.

De esta manera, el vector queda definido mediante una caracterización técnica esencial y estructural precisa, que incorpora tanto las secuencias completas de los polipéptidos como las secuencias de nucleótidos y los elementos reguladores necesarios, abarcando de manera razonable todas las alternativas exploradas en la descripción. Por lo anterior, se solicita respetuosamente al Examinador reconsiderar su opinión y dar por superada la presente objeción.

5.2. Respecto de las reivindicaciones 2 y 3, el Examinador observa que no son claras, ya que intentan caracterizar un vector de cuatro secuencias nucleotídicas mediante dos de las secuencias de aminoácidos codificados, lo que resulta inconsistente al mezclar polinucleótidos en el preámbulo con secuencias de polipéptidos en la parte caracterizante. Recuerda que las reivindicaciones deben ser autosuficientes y definir directamente el objeto reclamado.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la objeción planteada. No obstante, con el único fin de facilitar la continuidad del trámite, el solicitante ha decidido suprimir las antiguas reivindicaciones 2 y 3. En consecuencia, se considera que la presente objeción ha quedado superada.

5.3. Las reivindicaciones 4, 8, 9 y 11 tampoco son claras ni sustentadas, pues describen el vector en función de los nombres de los polipéptidos o conectores, lo cual no constituye una definición estructural. Por ende, sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas

En este sentido, el solicitante desea resaltar que las reivindicaciones 4 y 8 han sido eliminadas, por lo que, respecto de estas, puede considerarse superada la objeción.

Por otra parte, el solicitante ha decidido modificar la antigua reivindicación 9 (ahora reivindicación 2), la cual establece que la secuencia promotora corresponde específicamente al promotor *Murine Stem Cell Virus (MSCV)* definido en la SEQ ID NO: 1. Asimismo, la reivindicación 11 (ahora nueva 4) señala que el vector se encuentra pseudotipado con una proteína de envoltura correspondiente a una versión quimérica del virus endógeno felino nativo (*RD114TR*), definida en la SEQ ID NO: 97. Esta restricción del alcance estructural permite correlacionar de manera directa la materia reclamada con una razonable generalización de lo divulgado en la descripción.

En consecuencia, se solicita amablemente que tanto la reivindicación 2 como la 4 sean consideradas ahora claras y debidamente sustentadas en la descripción.

5.4. De igual manera, el examinador considera que las reivindicaciones 5 a 7 adolecen del mismo defecto, al caracterizar el vector mediante secuencias de algunos polipéptidos codificados, en lugar de las secuencias nucleotídicas que lo definen.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la objeción planteada. No obstante, con el único fin de facilitar la continuidad del trámite, el solicitante ha decidido eliminar las antiguas reivindicaciones 5 a 7. En consecuencia, se considera que la presente objeción ha quedado superada.

5.5. En relación con las reivindicaciones 9 a 11, el Examinador señala además que se presentan múltiples opciones de secuencias reguladoras, promotoras, tipos de vector y envoltura, sin evidencia experimental que sustente todas las alternativas cubiertas. Considera que deben limitarse únicamente a aquellas opciones exploradas en la descripción.

En este sentido, el solicitante desea resaltar que las reivindicaciones 9 a 11 (ahora nuevas 2 a 4) han sido restringidas con el fin de precisar su alcance estructural en correspondencia con lo efectivamente divulgado en la descripción. En particular, la reivindicación 9 (nueva 2) establece que la secuencia promotora corresponde específicamente al promotor *Murine Stem Cell Virus (MSCV)* definido en la SEQ ID NO: 1; la reivindicación 10 (nueva 3) limita el objeto a un vector viral perteneciente al grupo de los lentivirus; y la reivindicación 11 (nueva 4) precisa que el vector se encuentra pseudotipado con una proteína de envoltura correspondiente a una versión quimérica del virus endógeno felino nativo (*RD114TR*), definida en la SEQ ID NO: 97.

Estas modificaciones delimitan las reivindicaciones a una caracterización técnica esencial que constituye una razonable generalización de las alternativas exploradas en la solicitud y que además la persona versada en la materia podría derivar de sus conocimientos en el campo.

En consecuencia, se solicita amablemente que las reivindicaciones 2 a 4 sean consideradas claras y debidamente sustentadas en la descripción.

5.6. El Examinador también concluye que las reivindicaciones 12 y 23 carecen de soporte, ya que el método de preparación de linfocitos T no incluye todas las condiciones técnicas necesarias (líneas celulares, secuencias recombinantes, reactivos, temperaturas, tiempos).

En este sentido, el solicitante desea resaltar que las reivindicaciones 12 y 23 (ahora nuevas 5 y 14) han sido restringidas con el fin de precisar su alcance en correspondencia con lo efectivamente divulgado en la descripción. En particular, la reivindicación 5 establece que las células T comprenden específicamente células T $\alpha\beta$, células T $\gamma\delta$ y/o células T asesinas naturales, mientras que la reivindicación 14 precisa que el vector se encuentra pseudotipado con una proteína de envoltura del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G).

Estas limitaciones estructurales y funcionales delimitan las reivindicaciones a una caracterización técnica esencial que representa una razonable generalización de las alternativas descritas en la solicitud. Adicionalmente, al estar estas reivindicaciones vinculadas a la caracterización estructural específica del vector que transduce los linfocitos T (tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4), el alcance se restringe a modalidades concretas y claramente soportadas en la memoria descriptiva, evitando interpretaciones amplias que excedan lo divulgado.

En consecuencia, se solicita respetuosamente que las reivindicaciones 5 y 14 sean consideradas claras y debidamente sustentadas en la descripción.

5.7. Sobre la reivindicación 14, el examinador observa que se mencionan cinco ácidos y cualquier sal o hidrato de los mismos, sin evidencia experimental que demuestre su aplicabilidad general, por lo que considera que la reivindicación carece de sustento en la descripción y sugiere restringir los compuestos a aquellos empleados en los métodos que divulga la invención.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la objeción planteada. No obstante, con el único fin de facilitar la continuidad del trámite, el solicitante ha decidido eliminar la antigua reivindicación 14. En consecuencia, se considera que la presente objeción ha quedado superada.

5.8 Finalmente, la reivindicación 18 no es clara, ya que la expresión "*se coexpresan en la superficie de las células T expandidas*" describe un resultado a alcanzar y no el proceso que lo permite. Sugiere que se definan las secuencias de los vectores virales que posibilitan dicha coexpresión.

En este sentido, el solicitante desea resaltar que la reivindicación 18 depende directamente de la reivindicación 1, la cual establece de manera expresa que las secuencias nucleotídicas son secuencias recombinantes definidas a partir de la secuencia de aminoácidos de cada una de las proteínas CD8 α (SEQ ID NO: 11), CD8 β (SEQ ID NO: 12), TCR α (SEQ ID NO: 13) y TCR β (SEQ ID NO: 14), así como de la secuencia nucleotídica del propio vector (SEQ ID NO: 94), que incluye un elemento regulador postranscripcional WPRE definido en SEQ ID NO: 265 o, en su defecto, la variante de SEQ ID NO: 266.

Esta delimitación precisa confiere un carácter estructural claro al objeto de la invención, evitando cualquier ambigüedad respecto a la naturaleza de la materia reclamada. En consecuencia, al derivar de la reivindicación 1, la reivindicación 18 queda circunscrita a dichas secuencias previamente definidas, lo que implica que las secuencias que caracterizan el vector viral posibilitan dicha coexpresión garantizando que su alcance se mantenga dentro de un marco técnico concreto, claro y plenamente sustentado en la descripción.

Por lo tanto, la reivindicación 18 debe considerarse clara desde un punto de vista estructural y funcional.

5.9 Además, el examinador advierte que la reivindicación 23 es redundante, al reclamar nuevamente la misma categoría inventiva ya cubierta en la reivindicación 12.

En este sentido, el solicitante, atendiendo a los comentarios del Examinador, ha decidido modificar la antigua reivindicación 23 (ahora nueva 14) para que dependa de la antigua reivindicación 12 (ahora nueva 5), de modo que quede vinculada al mismo método *in*

vitro. De esta forma, la nueva reivindicación 14 se limita específicamente a establecer que en dicho método el vector se encuentra pseudotipado con una proteína de envoltura del VSV-G.

En consecuencia, se solicita amablemente considerar superada la presente objeción.

5.10 El examinador considera que la reivindicación 26 carece de sustento en la descripción ya que se refiere a diez estatinas distintas sin soporte experimental que avale su funcionalidad en todos los casos. Por ende, sugiere restringir la materia a los compuestos empleados en el método de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo. No obstante, con el único propósito de dar continuidad al trámite, ha atendido la sugerencia del Examinador restringiendo el grupo de estatinas únicamente a atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina. En consecuencia, se solicita amablemente considerar superada la presente objeción.

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.

6. Descripción

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

Objeción del examinador:

A juicio del examinador, aunque se describen de forma amplia secuencias de nucleótidos de vectores virales y métodos de preparación de linfocitos T, la evidencia técnica concreta solo se aporta respecto a un número limitado de construcciones específicas: cuatro vectores 4-en-1 (SEQ ID NO: 91-94) y dos vectores 2-en-1 (SEQ ID NO: 95-96). En consecuencia, estima que la amplitud de la descripción excede lo realmente soportado con datos experimentales.

Argumentos del solicitante:

En este sentido, el solicitante desea resaltar las modificaciones introducidas en el capítulo reivindicatorio, orientadas principalmente a restringir el alcance del vector y correlacionarlo de manera precisa con lo divulgado en la descripción. En particular, la reivindicación 1 ahora establece que:

- El polipéptido CD8 α comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, y el polipéptido CD8 β comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12;
- Los polipéptidos TCR α y TCR β comprenden o consisten en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14, respectivamente; y
- El vector comprende la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 94, la cual incluye un elemento regulador postranscripcional (PRE) correspondiente a la secuencia WPRE de SEQ ID NO: 265, o alternativamente, en la que dicho elemento WPRE de SEQ ID NO: 265 es reemplazado por el elemento WPRE de SEQ ID NO: 266.

De esta manera, la reivindicación 1 queda delimitada a secuencias nucleotídicas y aminoacídicas concretas, que constituyen una caracterización técnica esencial directamente soportada en la memoria descriptiva. En particular, el Ejemplo 10 demuestra experimentalmente que WPREmut1 (SEQ ID NO: 265) y WPREmut2 (SEQ ID NO: 266) pueden resultar útiles para mejorar la producción de vectores lentivirales. Además, fuera de los elementos definidos (MSCV y WPREmut1/2), el vector únicamente comprende enlaces estándar, sitios de furina y P2A, tal como se ha divulgado en la solicitud.

En consecuencia, el alcance actual de la reivindicación 1 constituye una generalización razonable de lo efectivamente descrito y demostrado en la solicitud, garantizando que se encuentra clara y debidamente sustentada en la descripción. De esta manera, se cumple con lo establecido en la Guía de Examen de Patentabilidad 2023, la cual dispone que *"la descripción debe contener la suficiente información técnica para que la persona medianamente versada en la materia pueda poner en práctica (o reproducir) la invención, y esto debe ser posible sin necesidad de realizar un esfuerzo inventivo que sea superior a sus habilidades ordinarias"*.

En este sentido, la restricción introducida en el alcance de la invención asegura que una persona versada en la materia, a partir de sus conocimientos generales y de la información proporcionada en la solicitud, pueda reproducir la invención sin dificultad. Por ende, la generalización efectuada se encuentra en adecuada correlación con el desarrollo de la invención y el nivel técnico esperado en la materia.

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.

7. Nivel inventivo

El examinador ha indicado que las reivindicaciones 1 a 18 y 23 a 29 carecerían de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento D1 (WO2018058002) en combinación con los documentos D2 (WO2019070541) y D3 (Kunzmann, V., Blood., "Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma").

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *"se considerará que la 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"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, 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.

El análisis del examinador

El examinador considera que D1 constituye el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, en la medida en que divulga un vector que comprende un constructo transgénico con una secuencia control unida operativamente a un marco abierto de lectura que incluye: 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, y un polinucleótido que codifica una cadena β de TCR (pág. 97, Reivindicación 114). Dicho vector está dispuesto en orientación 5' a 3' como: secuencia promotora – TCR β – TCR α – CD8 β – CD8 α (pág. 135, Fig. 30).

El documento D1 además especifica que la cadena madura de CD8 α corresponde a la SEQ ID NO: 70 y la de CD8 β a la SEQ ID NO: 75 (pág. 45, líneas 11-15), siendo ambas secuencias 100% idénticas a las SEQ ID NO: 11 y 12 de la presente solicitud, respectivamente, como se demuestra en los Alineamientos N° 2 y N° 3. En cuanto a las cadenas de TCR, D1 divulga secuencias maduras (SEQ ID NO: 108, 110, 112, 114, 116, 118 para TCR β y SEQ ID NO: 109, 111, 113, 115, 117, 119 para TCR α), que muestran identidades del 90–98% con los polipéptidos TCR α (SEQ ID NO: 28) y TCR β (SEQ ID NO: 89) de la solicitud, como se evidencia en los Alineamientos N° 4 y N° 5.

El examinador señala que la diferencia entre la reivindicación 1 y D1 radica en que el vector reivindicado en la solicitud dispone las secuencias en una orientación 5' a 3' de CD8 β –CD8 α –TCR β –TCR α . Sin embargo, estima que no se ha demostrado un efecto técnico asociado a dicha orientación alternativa, ya que la descripción no provee las características técnicas esenciales (secuencias completas de nucleótidos y regiones codificantes específicas) necesarias para reproducir la invención de manera generalizada. Por ello, el examinador concluye que el problema técnico objetivo es únicamente proporcionar un vector alternativo al divulgado en D1.

Adicionalmente, el examinador encuentra que el documento D2 ya divulga vectores que contienen ácidos nucleicos que codifican TCR con al menos un 90% de identidad respecto de diversas secuencias (pág. 113, [0476]), incluyendo las SEQ ID NO: 313 y 391, con identidades de 95,6% y 97,4% frente a las SEQ ID NO: 13 y 14 de la solicitud, respectivamente (Alineamientos N° 6 y N° 7). D2 además enseña el uso de promotores EF1 α , MND o endógenos de TCR α , así como unidades bicistrónicas con elementos P2A y T2A para la co-expresión de cadenas α y β (pág. 34, [0157]; pág. 112, [0472]).

En consecuencia, el examinador considera que una persona versada en la materia estaría motivada a combinar la enseñanza de D1 (vector con CD8 α y CD8 β) con la de D2 (TCR con alta identidad a los reivindicados, organización con promotores y elementos 2A), llegando de manera obvia al objeto de la reivindicación 1.

Respecto de las reivindicaciones dependientes 2 a 11, el examinador indica que no aportan características adicionales que, en combinación con la reivindicación 1, confieran nivel inventivo al vector, por lo que también carecen de actividad inventiva. En cuanto a la reivindicación independiente 12, el examinador señala que el documento D1 divulga un método de obtención de células T activadas por expansión clonal (pág. 72, líneas 8-10), que incluye la activación de linfocitos T con microesferas de CD3/CD28 y su posterior transducción con vectores que codifican CD8 α , CD8 β y TCR. D2, por su

parte, enseña la transducción de células con vectores que contienen secuencias con $\geq 90\%$ de identidad con las reivindicadas.

Adicionalmente, el examinador observa que el documento D3 divulga de manera específica la inducción de la expansión de células T $\gamma\delta$ dependiente de la dosis de aminobisfosfonatos como alendronato, ibandronato y pamidronato en presencia de bajas dosis de IL-2 exógeno (pág. 386, col. der., líneas 1-4). D3 enseña un método in vitro para producir un linfocito T $\gamma\delta$ activado que comprende la estimulación con dichos aminobisfosfonatos (pág. 385, col. izq., líneas 1-11; pág. 386, col. izq., líneas 55-58 y col. der., líneas 1-16) y la expansión en cultivos primarios de células periféricas PBCM (pág. 387, col. izq., líneas 7-8). En este sentido, el examinador considera que una persona normalmente versada en la materia, a la luz de D3, estaría motivada a incluir aminobisfosfonatos como alendronato, ibandronato o pamidronato en presencia de bajas dosis de IL-2 exógeno en el paso de activación de un método para linfocitos que comprenda un vector como el divulgado en D1, llegando así de manera obvia al objeto de la reivindicación 12.

De manera correlativa, las reivindicaciones dependientes 13 a 20 tampoco introducen características técnicas adicionales que permitan superar esta conclusión, siendo consideradas obvias.

En suma, el examinador considera que ni la reivindicación 1 con sus dependientes (2-11), ni la reivindicación 12 con las suyas (13-20), cumplen con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

La materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo citado

En este sentido, y contrario a lo señalado por el examinador, el solicitante desea aclarar que la invención sí presenta carácter inventivo a la luz de los documentos citados. En particular, la descripción enseña expresamente que *"la expresión de un vector viral 4 en 1, por ejemplo, un vector lentiviral, que contiene secuencias que codifican la cadena alfa CD8, la cadena beta CD8, la cadena alfa TCR y la cadena beta TCR, puede ser impulsada por un promotor constitutivo o inducible"*.

Asimismo, la Figura 5A (reproducida abajo para facilidad de consulta) muestra un vector viral 4 en 1 que contiene PTE CD8 TCR WPRE (SEQ ID NO: 94), con secuencias optimizadas para codones que codifican CD8 α y CD8 β , ubicadas aguas arriba de las

secuencias que codifican un TCR, como por ejemplo la cadena α TCR R11 KE y la cadena β R11 KE ([00103]).

Adicionalmente, la descripción enseña que "en un aspecto, la divulgación proporciona una construcción 4 en 1 con una orientación de extremo a extremo en la dirección 5'-3', CD8 β -CD8 α -TCR β -TCR α " ([00109]).

PTE.CD8.TCR.WPRE

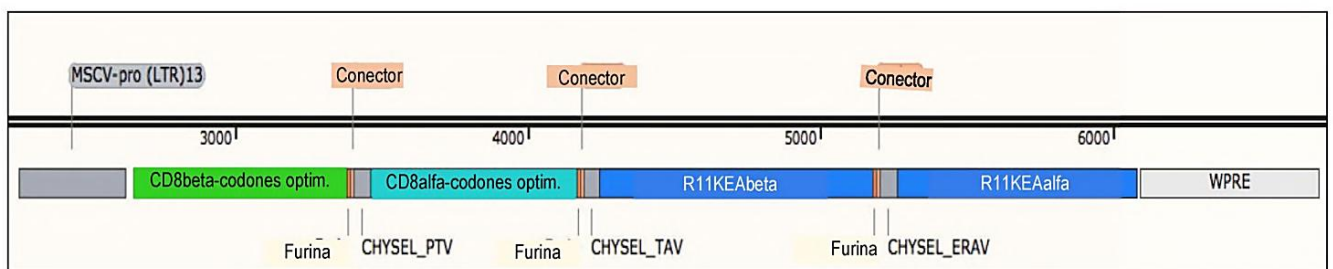


FIG. 5A

Figure 1: Figura 5 de la presente invención que reclama la estructura del vector 4 en 1

En ese sentido, dadas las modificaciones a la reivindicación 1 esta reclama, entre otras cosas la estructura que enseña dicho vector de la Figura 5A se relaciona con la característica, "en el que las secuencias de nucleótidos están dispuestas en una orientación de 5' a 3' de CD8 β -CD8 α -TCR β -TCR α ... el vector comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 94 [...]."

Dicha característica estructural no la anticipa D1, ya que este documento enseña una construcción, por ejemplo, FIG. 30 (reproducida abajo para facilidad de consulta), que contiene secuencias de nucleótidos que codifican TCR α , TCR β , CD8 α y CD8 β en una orientación de 5' a 3' de TCR β -TCR α -CD8 β -CD8 α . Es decir, las secuencias que codifican CD8 $\alpha\beta$ se encuentran aguas abajo de las secuencias que codifican TCR $\alpha\beta$. Sin embargo, la orientación de D1, es decir, TCR β -TCR α -CD8 β -CD8 α , es diferente de CD8 β -CD8 α -TCR β -TCR α , en el que las secuencias que codifican CD8 $\alpha\beta$ se encuentran aguas arriba de las secuencias que codifican TCR $\alpha\beta$.

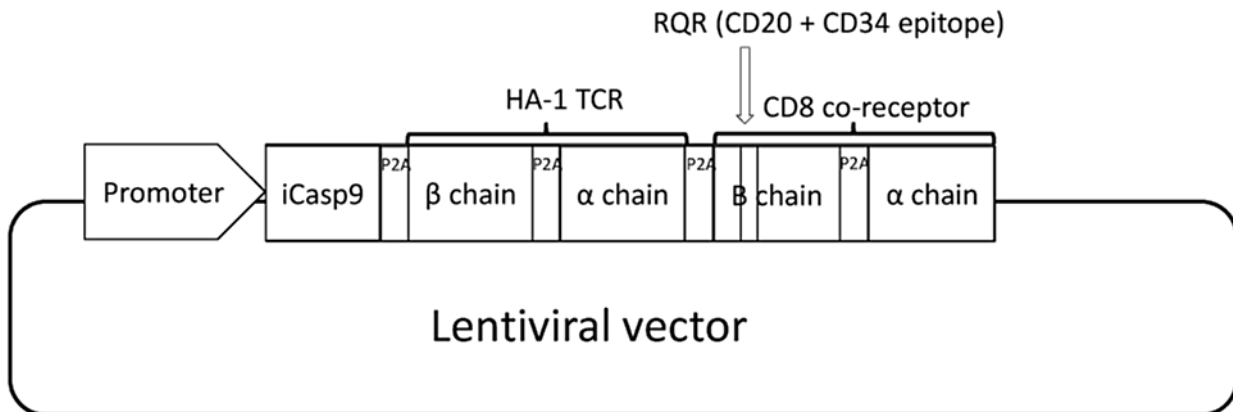


FIG. 30

Figure 2: Corresponde a la Figura 30 del documento D1 donde muestra el constructo del vector que en este se reclama.

Por lo tanto, D1 no enseña ni sugiere, al menos, "en el que las secuencias de nucleótidos están dispuestas en una orientación de 5' a 3' de CD8 β -CD8 α -TCR β -TCR α ... el vector comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 94 [...]."

Además, las diferencias señaladas por el examinador no se superan con la enseñanza de los documentos D2 y D3. En efecto, D2 describe células CD4+ que expresan CD8 de manera exógena en combinación con diversos TCR ([0125]-[0130] y [1007]). Sin embargo, D2 no enseña ni sugiere la característica técnica que falta en D1, a saber: "que las secuencias de nucleótidos estén dispuestas en una orientación 5' a 3' de CD8 β -CD8 α -TCR β -TCR α y que el vector comprenda la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 94 [...]."

Por otra parte, el solicitante desea resaltar que D3 enseña que los aminobisfosfonatos que estimulan las células T $\gamma\delta$ tienen efectos pronunciados sobre el sistema inmunológico, lo que podría contribuir a los efectos antitumorales de estos medicamentos. (Resumen). D3, sin embargo, no enseña ni sugiere lo que falta en D1 y D2, es decir la disposición y características estructurales del vector que ahora reclama el capítulo reivindicatorio modificado.

Por las razones expuestas anteriormente, D1, D2 y D3, ya sea que se consideren por separado o en combinación, no enseñan ni sugieren todas las características de la reivindicación 1. Por lo tanto, la reivindicación 1 es patentable sobre D1 en vista de D2

y D3. Las reivindicaciones dependientes restantes también deben ser patentables al menos por las mismas razones.

Resultados inesperados mostrados

Como se señaló anteriormente, ninguna de las técnicas enseña o sugiere "en la que las secuencias de nucleótidos están dispuestas en una orientación de 5 'a 3' de CD8β-CD8α-TCRβ-TCRα ... el vector comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 94 [...]", citada en la reivindicación 1.

Además, el solicitante desea resaltar que una persona versada en la materia no estaría motivada para utilizar un vector que contenga TCRαβ y CD8αβ en una orientación de CD8β-CD8α-TCRβ-TCRα, como se reivindica, para lograr características funcionales superiores sin consultar la presente invención o derivar procesos experimentales como los detallados en la descripción. En otras palabras, no es cualquier vector que contenga TCRαβ y CD8αβ el que pueda lograr los mismos resultados funcionales.

Incluso si se estableciera la obviedad prima facie, lo que no es el caso aquí, la evidencia de resultados inesperados establecida en la descripción supera el rechazo, como se detalla a continuación:

Nombre	Construito													
PTE.WPRE	R11KEA beta	Furina	SGSG	P2A	R11KEA alpha	Furina	SGSG	T2A	CD8beta	Furina	SGSG	E2A	CD8alpha	WPRE
TPE.WPRE	R11KEA beta	Furina	SGSG	T2A	R11KEA alpha	Furina	SGSG	P2A	CD8beta	Furina	SGSG	E2A	CD8alpha	WPRE
PTE.fn.WPRE	R11KEA beta		SGSG	P2A	R11KEA alpha	Furina	GSG	T2A	CD8beta	Furina	SGSG	E2A	CD8alpha	WPRE
PTE.CD8.TCR.WPRE	CD8beta	Furina	SGSG	P2A	CD8alpha	Furina	SGSG	T2A	R11KEA beta	Furina	SGSG	E2A	R11KEA alpha	WPRE
R11KE.WPRE	R11KEA beta	Furina	SGSG	P2A	R11KEA alpha									WPRE
CD8.WPRE	CD8beta	Furina	SGSG	P2A	CD8alpha									WPRE

FIG. 3

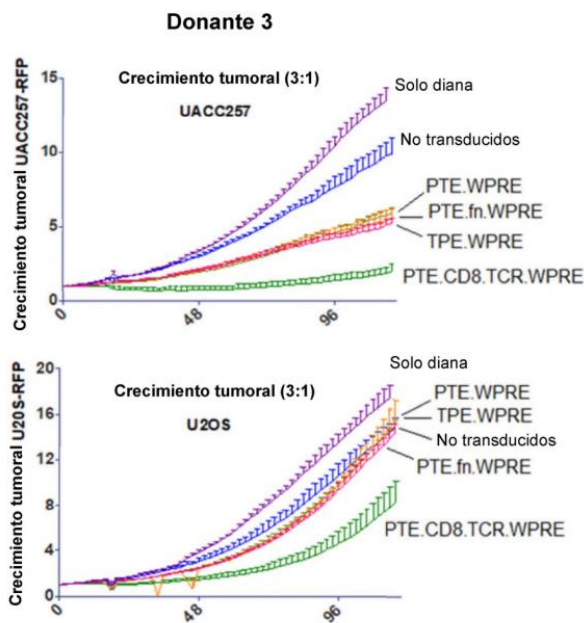


FIG. 12

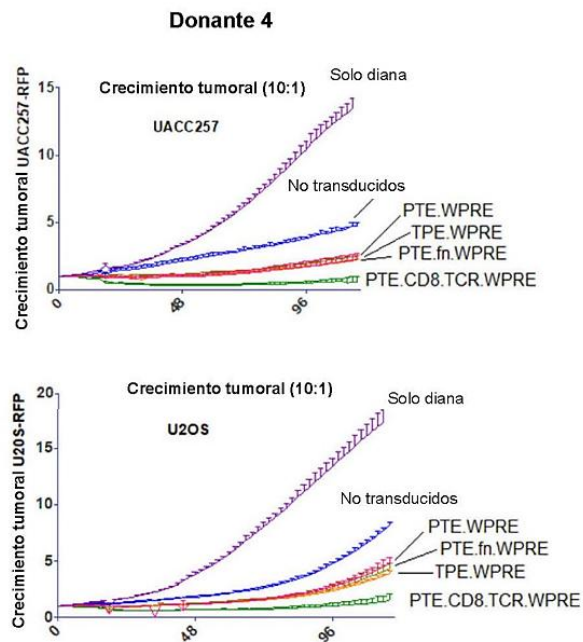


FIG. 14

La descripción muestra que las células T transducidas con el vector 4 en 1 tienen las secuencias que codifican CD8 $\alpha\beta$ ubicadas aguas arriba de las secuencias que codifican TCR $\alpha\beta$, por ejemplo, PTE. CD8. TCR. WPRE (SEQ ID NO: 94) (FIG. 3, reproducido arriba), tienen características funcionales superiores a las transducidas con un vector que tiene las secuencias que codifican CD8 $\alpha\beta$ ubicadas aguas abajo de las secuencias que codifican TCR $\alpha\beta$, por ejemplo, PTE. WPRE, TPE. WPRE y PTE.fn.WPRE (FIG. 3), como lo muestran (1) los niveles más altos de coexpresión de CD8 $\alpha\beta$ y TCR $\alpha\beta$ (FIGS. 4, 10 y 11), (2) la mayor cantidad de liberación de IFN γ específica del péptido (FIGS. 13A-13C y 15A-15C), y (3) la mejor actividad de destrucción de células tumorales (FIGS. 12 y 14, reproducidas arriba). Lo mismo se aplicará a los vectores con el elemento WPRE alternativo (SEQ ID NO: 266) (ver Ejemplo 10 y FIG. 36).

Estos resultados son inesperados porque ninguno de D1, D2 y D3 enseña o sugiere, al menos, "en el que las secuencias de nucleótidos están dispuestas en una orientación de 5' a 3' de CD8 β -CD8 α -TCR β -TCR α ... el vector comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 94 [...]", se cita en la reivindicación 1, por no hablar de las características funcionales superiores producidas por las células T transducidas con los vectores, como se reivindica.

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, D2 y D3. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

8. Conclusión

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

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iii) La presente invención se relaciona con materia susceptible de patentabilidad, cumpliendo así con los requerimientos del Artículos 14 y 15 de la Decisión 486;
- iv) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

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

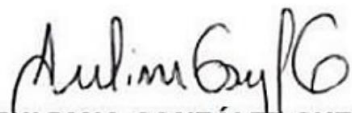
Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

9. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veintiún (21) reivindicaciones.

- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones y nuevo examen.

Señora Directora,



JULIANA GONZÁLEZ GUZMÁN

C.C. 39.808.557 de Tabio, Cund.

T.P.A. 174.941

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. 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 , y en donde:

- El polipéptido CD8 α comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos del polipéptido CD8 α tal y como se incluye en la SEQ ID NO: 11, y el polipéptido CD8 β comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos del polipéptido CD8 β tal y como se incluye en la SEQ ID NO: 12; y
- el polipéptido TCR α y el polipéptido TCR β comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos del polipéptido TCR α y del polipéptido TCR β , respectivamente, tal y como se recoge en SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14, respectivamente; y
- el vector comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 94, en la que dicha secuencia de nucleótidos comprende una secuencia de elemento regulador postranscripcional (PRE) de un elemento PRE de marmota (WPRES) de SEQ ID NO: 265, o en donde dicho elemento WPRES de SEQ ID NO: 265 se sustituye por el elemento WPRES de SEQ ID NO: 266.

2. El vector de la reivindicación 1, que además comprende una secuencia promotora que controla la transcripción de las secuencias de nucleótidos de la SEQ ID NO:94, en donde la secuencia promotora es un promotor del virus de las células madre murinas (MSCV) (SEQ ID NO:1).

3. El vector de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho vector es un vector vírico de lentivirus.

4. El vector de la reivindicación 3, el cual es un vector pseudotipado con una proteína de la envoltura de una versión quimérica del virus endógeno felino nativo (RD114TR) (SEQ ID NO:97).

5. 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 4, y

expandir de los linfocitos T transducidos,
en donde los linfocitos T comprenden linfocitos T $\alpha\beta$, linfocitos T $\gamma\delta$ y/o linfocitos
T citolíticos naturales (NK).
6. El método de la reivindicación 5, en el que los linfocitos T se aíslan de una muestra
de leucocitaféresis humana.
7. El método de la reivindicación 5 o 6, en el cual la activación se lleva a cabo,
además, en presencia de interleucina 2 (IL-2) recombinante humana y/o de
interleucina 15 (IL-15) recombinante humana.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la expansión se
produce en presencia de IL-2 y/o IL-15.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde el polipéptido CD8 α ,
el polipéptido CD8 β , el polipéptido TCR α y el polipéptido TCR β se coexpresan en la
superficie de las células T expandidas.
10. Una población de linfocitos T expandidos preparada con el método de cualquiera de
las reivindicaciones 5 a 9.
11. Una composición que comprende la población de linfocitos T expandidos de la
reivindicación 10,
en la cual los linfocitos T son capaces de destruir las células cancerosas en cuya
superficie se presenta un péptido de la SEQ ID NO:147 formando un
complejo con una molécula del MHC,
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.

12. La composición de la reivindicación 11, en la cual la composición comprende además un adyuvante.

13. La composición de la reivindicación 12, en la cual el adyuvante es seleccionado entre un anticuerpo anti-CD40, imiquimod, resiquimod, GM-CSF, ciclofosfamida, sunitinib, bevacizumab, atezolizumab, interferón- α , interferón- β , oligonucleótidos CpG y derivados, poli-(I:C) y derivados, ARN, sildenafil, formulaciones particuladas con poli(láctido co-glicólido) (PLG), virosomas, interleucinas (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21 o IL-23.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde el vector es pseudotipado con una proteína de la envoltura del VSV-G.

15. El método de la reivindicación 14, en el que la activación se realiza en presencia de una estatina.

16. El método de la reivindicación 15, en el cual la estatina es seleccionada entre atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina.

17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que los linfocitos T comprenden linfocitos T $\alpha\beta$.

18. El método de la reivindicación 17, en el que la activación se produce en presencia de un anticuerpo anti-CD3 y de un anticuerpo anti-CD28.

19. El método de las reivindicaciones 17 o 18, en el que la expansión se produce en presencia de IL-7 e IL-15.

20. Una población de linfocitos T expandidos preparada con el método de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19.

2021/38182

Reivindicaciones modificadas en respuesta oficio 7472
Septiembre 29, 2025

21. El vector de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho elemento WPRE de SEQ ID NO: 265 se sustituye por el elemento WPRE de SEQ ID NO: 266.



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0017650

Recibo: 25-189053

Fecha: 29/09/2025

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 1167517

CUS: 1810993197

Patente PCT

VECTORES VÍRICOS QUE CODIFICAN CADENAS ALFA Y BETA DE TCR Y CADENAS ALFA Y BETA DE CD8

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,522,000	\$ 1,522,000
TOTAL					\$ 1,747,000