

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

Señores
IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PÉPTIDOS Y COMBINACIONES DE PÉPTIDOS DERIVADOS DE LA PROTEÍNA MMP11 PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE OVARIO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/051952.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 26 de enero de 2018.

PRIORIDAD: DE 10 2017 101 671.6 27 de enero de 2017.
US 62/451,255 27 de enero de 2017.

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 19 de mayo de 2022 bajo el número NC2021/0007233, 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 en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener biomarcadores asociados a cáncer, particularmente a cáncer de ovario con vista a mejorar el diagnostico, valoración de pronóstico y predicción de éxito terapéutico.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un péptido sintético o recombinante, caracterizado porque dicho péptido tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I o II, y porque se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 36, 418 o 129 derivadas de la proteína MMP11; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado 19 de mayo de 2022 bajo el N° NC2021/0007233.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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

Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

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° NC2021/0007233 el 19 de mayo de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "PÉPTIDOS Y COMBINACIONES DE PÉPTIDOS DERIVADOS DE LA PROTEÍNA MMP11 PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE OVARIO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER".

4.2. Reivindicaciones

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 11 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un método para producir un producto farmacéutico personalizado sin que pueda evidenciarse en el capítulo descriptivo, un método con las etapas referidas que este dirigido a la selección y fabricación de alguno de los péptidos SEQ ID NO: 36, 129 o 148, ya que, el método allí mencionado es general y no esta direccionado a la selección de los mismos. Se sugiere al solicitante eliminar las reivindicaciones relativas a métodos que no han sido explorados en la solicitud.

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

4.3. 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. Lo anterior porque, se reclama un método para producir un producto farmacéutico contra el cáncer que comprende identificar un péptido asociado a un tumor en una muestra de un individuo, comparar el péptido con un archivo de péptidos, seleccionar el péptido SEQ ID NO: 36, 129 o 418 y fabricar y/o formular la vacuna; sin embargo, la solicitud no presenta evidencia técnica concreta y explícita para un proceso como el reclamado porque, si bien un método como el descrito ha sido mencionado en la descripción, en ningún aparte señala que, el péptido identificado es específicamente la SEQ ID NO: 36, 129 o 418, ni tampoco se presenta evidencia técnica concreta y explícita que dé cuenta del producto farmacéutico obtenido por dicho método ya sea de tipo peptídico o celular y/o de su bioactividad (Pág. 163-165, Pág. 167 y 168).

5. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que, el concepto común es un péptido sintético o recombinante que tiene la capacidad para unirse a una molécula MHC de clase I o II y, dado que este, se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente



Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

en el documento WO2017009400 que divulga péptidos que tienen la capacidad de unirse a una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (Pág. 8, líneas 13 a 19), particularmente, péptidos derivados de la proteína MMP11 (Pág. 11, Tabla 1). La solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** Péptido recombinante o sintético que consiste en la SEQ ID NO: 36 derivado del gen MMP11, proteína de fusión que comprende dicho péptido unido al extremo N-terminal de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLA-DR, ácidos nucleicos y vectores que codifican el péptido, líneas celulares que comprenden el péptido, método para la producción del péptido, método *in vitro* para producir linfocitos T activados con el péptido y composiciones y kit de partes que comprenden el péptido. (Reivindicaciones 1 a 11 parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** Péptido recombinante o sintético que consiste en la SEQ ID NO: 129 derivado del gen MMP11, proteína de fusión que comprende dicho péptido unido al extremo N-terminal de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLA-DR, ácidos nucleicos y vectores que codifican el péptido, líneas celulares que comprenden el péptido, método para la producción del péptido, método *in vitro* para producir linfocitos T activados con el péptido y composiciones y kit de partes que comprenden el péptido. (Reivindicaciones 1 a 11 parcialmente).
- **Grupo inventivo 3** Péptido recombinante o sintético que consiste en la SEQ ID NO: 418 derivado del gen MMP11, proteína de fusión que comprende dicho péptido unido al extremo N-terminal de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLA-DR, ácidos nucleicos y vectores que codifican el péptido, líneas celulares que comprenden el péptido, método para la producción del péptido, método *in vitro* para producir linfocitos T activados con el péptido y composiciones y kit de partes que comprenden el péptido. (Reivindicaciones 1 a 11 parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de enero de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2017009400	“Novel peptides and combination of peptides for use in immunotherapy against epithelial ovarian cancer and other cancers”	19 de enero de 2017

D1¹ divulga péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y células empleadas en métodos inmunoterapéuticos contra el cáncer, particularmente péptidos epítomos de células T que pueden ser componentes activos de composiciones farmacéuticas y vacunas que estimulan respuestas antitumorales (Pág. 1, Líneas 3 a 6).

7. 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.

7.1. 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 (NC2021/0007233 el 19 de mayo de 2022) refiere a: *“Un péptido sintético o recombinante caracterizado porque dicho péptido tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I o II, y porque se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 36, 418 o 129 derivadas de la proteína MMP11; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un péptido sintético o recombinante que consiste en la SEQ ID NO: 36	Un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO 1 a 549 (Pág. 127, Reiv. 1)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que, divulga un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de las SEQ ID NO 1 a 549 (Pág. 127, Reiv. 1) y dichas secuencias de péptidos son capaces de unirse al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I o II y son capaces de ser reconocidas por células CD4+ o CD8+ (Pág. 127, Reiv. 2). El péptido SEQ ID NO: 82 referido en el documento D1 contiene con un 100% de identidad y cobertura el péptido SEQ ID NO. 36 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_36	APAAWLRSA-	9
WO_2017_009400_A1_82	APAAWLRSAA	10

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017009400A1/en?q=WO+2017%2f009400>

Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

Alineamiento N° 1: Entre el péptido SEQ ID NO: 36 de la solicitud y el péptido SEQ ID NO: 82 del documento D1 (WO_2017_009400_A1_82).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el péptido divulgado en el documento D1, es que, la molécula de la solicitud consiste en una secuencia de nueve aminoácidos que carece del residuo Alanina en su extremo C-terminal, mientras que, la secuencia del documento D1 tiene 10 aminoácidos y presenta dicho residuo adicional.

Los efectos técnicos asociados a dicha secuencia son: sobre expresarse en un grado extremo (+++) en tumores de cáncer de ovario (CO) con respecto a un grupo de tejidos normales (Pág. 193, Tabla 10) y, demostrar inmunogenicidad *in vitro* al unirse y ser presentados por las moléculas del HLA clase I generando más de un 70% de líneas celulares de linfocitos T específicas para el péptido (Pág. 208, Tabla 11a).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido conocido en el documento D1 para que se sobreexpresen en tejidos tumorales y sea inmunógeno de células T?

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a la identificación de 22.920 secuencias de péptidos únicos que pueden unirse al MHC clase I y que se derivan de muestras tumorales (Pág. 142, Fig. 7A) y, refiere las metodologías relativas al protocolo de activación de células T, que permiten obtener líneas de células T específicas contra los antígenos divulgados que comprenden, la unión del péptido a células presentadoras del antígeno artificiales para evaluar la inmunogenicidad *in vitro* de las secuencias allí divulgadas (Págs. 120 y 121, Ej. 4). Además, menciona que, para que un péptido pueda ejercer una respuesta inmune celular debe tener la capacidad de unirse a una molécula de MHC Clase I y esto ocurre para péptidos de 8 a 12 aminoácidos que contengan dos residuos conservados que interactúen adecuadamente con el surco de unión de la molécula de MHC (Pág. 6, líneas 16 a 21). Por lo que, teniendo en cuenta que la secuencia del documento D1 comprende en su totalidad la SEQ ID NO: 36 de la solicitud es decir tiene 9 residuos conservados y, que, su tamaño es de 10 aminoácidos y es apropiado para la unión al MHC Clase I, dicha secuencia constituiría un ligando efectivo para una molécula de MHC clase I, lo que permitirá su presentación y la generación de líneas de células T específicas contra la misma.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia seguiría las metodologías para la determinación de la expresión y la generación de células T activas del documento D1, empleando las secuencias peptídicas allí divulgadas, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que: los péptidos están modificados e incluyen enlaces no peptídicos (Pág. 127, Reiv. 5), los péptidos hacen parte de una proteína de fusión que comprende los aminoácidos N-terminales de la cadena invariante (Ii) asociada al antígeno HLA-DR (Pág. 128, Reiv. 6).

El documento D1 también divulga: un ácido nucleico que codifica el péptido; un vector de expresión que comprende el ácido nucleico; una célula huésped recombinante que comprende el péptido preferiblemente, una célula presentadora del antígeno que comprende el ácido nucleico o el vector que codifican el péptido y, un método para producir el péptido que comprende: cultivar la célula huésped que presenta el péptido,

Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

expresa el ácido nucleico o porta el vector de expresión y aislar el péptido de la célula o del medio (Pág. 128, Reivs. 7 a 9 y 11).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al péptido de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

La reivindicación 7 (NC2021/0007233 el 19 de mayo de 2022) refiere a: *“El método in vitro para producir linfocitos T activados, caracterizado porque comprende (i) proporcionar linfocitos T in vitro, (ii) proporcionar moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o de un constructo artificial que imita a una célula presentadora de antígeno, en donde dicho antígeno es el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, (iii) poner en contacto in vitro dichos linfocitos T con dichas moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno tal como se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o de un constructo artificial que imita a una célula presentadora de antígeno, activando de este modo dicho linfocitos T de una manera específica de antígeno, y (iv) aislar dicho linfocitos T activado.”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
El método <i>in vitro</i> para producir linfocitos T activados, caracterizado porque comprende	Un método <i>in vitro</i> para producir linfocitos T activos que comprende (Pág. 128, Reiv. 12)
(i) proporcionar linfocitos T <i>in vitro</i> ,	Contactar <i>in vitro</i> células T con células presentadoras del antígeno o un constructo artificial que imita una célula presentadora del antígeno por un periodo de tiempo suficiente para activar dichas células T de una manera específica para el antígeno en donde el antígeno es un péptido seleccionado de las SEQ ID NO: 1 a 519 (Pág. 128, Reiv. 12)
(ii) proporcionar moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o de un constructo artificial que imita a una célula presentadora de antígeno, en donde dicho antígeno es el péptido SEQ ID NO: 36,	
(iii) poner en contacto <i>in vitro</i> dichos linfocitos T con dichas moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno tal como se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o de un constructo artificial que imita a una célula presentadora de antígeno, activando de este modo dicho linfocitos T de una manera específica de antígeno, y	
(iv) aislar dicho linfocitos T activado.	Obtener el linfocito T activo producido por este método (Pág. 128, Reiv. 13)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7, ya que, divulga un método *in vitro* para producir linfocitos T activos que comprende: Contactar *in vitro* células T con células presentadoras del antígeno o un constructo artificial que imita una célula presentadora del antígeno por un periodo de tiempo suficiente para activar dichas células T de una manera específica para el antígeno en donde el antígeno es un péptido seleccionado de las SEQ ID NO: 1 a 519 (Pág. 128, Reiv. 12) y obtener el linfocito T activo producido por este método (Pág. 128, Reiv. 13). El péptido SEQ ID NO: 82 referido en el documento D1 contiene con un 100% de identidad y cobertura el péptido SEQ ID NO. 36 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1,

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 7 y el método divulgado en el documento D1, consiste en que, la molécula empleada para la estimulación en la

Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

solicitud consiste en una secuencia de nueve aminoácidos, mientras que, la secuencia del documento D1 tiene los mismos nueve aminoácidos más un residuo de Alanina adicional en el extremo C-terminal.

El efecto técnico asociado a un método *in vitro* que emplee dicha molécula es generar inmunogenicidad *in vitro* obteniendo más de un 70% de líneas celulares de linfocitos T específicas para dicho péptido (Pág. 208, Tabla 11a).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en el documento D1 para obtener líneas de células T contra un péptido específico?

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a un protocolo específico para el análisis de la inmunogenicidad de los ligandos de unión al HLA clase I, que comprende el aislamiento de las células T a partir de la sangre de donantes sanos empleando perlas magnéticas CD8, la obtención de células presentadoras del antígeno artificiales unidas a los péptidos de unión a MHC clase I allí descritos y, la activación de los linfocitos citotóxicos mediante la estimulación por contacto de los péptidos presentados por dichas células (Pág. 106, líneas 12 a 25). Además, menciona que, para que un péptido pueda ejercer una respuesta inmune celular debe tener la capacidad de unirse a una molécula de MHC Clase I y esto ocurre para péptidos de 8 a 12 aminoácidos que contengan dos residuos conservados que interactúen adecuadamente con el surco de unión de la molécula de MHC (Pág. 6, líneas 16 a 21). Por lo que, teniendo en cuenta que la secuencia del documento D1 comprende en su totalidad la SEQ ID NO: 36 de la solicitud es decir tiene 9 residuos conservados y, que, su tamaño es de 10 aminoácidos y es apropiado para la unión al MHC Clase I, dicha secuencia constituiría un ligando efectivo para una molécula de MHC clase I, lo que permitirá su presentación y la generación de líneas de células T específicas contra la misma.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia seguiría las metodologías para la generación de células T activas del documento D1, empleando las secuencias peptídicas allí divulgadas, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 se refiere a: (i) el linfocito T activo obtenido por el método y que reconoce una célula que presenta el polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 82 (Pág. 129, Reiv. 13) y a (ii) un kit que contiene un recipiente que comprende: una composición farmacéutica que contiene el péptido SEQ ID NO: 82, el ácido nucleico o el vector de expresión que lo codifican, la célula huésped que lo expresa o el linfocito T activo que lo reconoce en solución o liofilizados y, un segundo recipiente que contiene, una solución diluyente o reconstituyente (Págs. 129 y 120, Reiv. 18)

Las reivindicaciones dependientes 8 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al péptido de la reivindicación 7, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

La reivindicación 11 (NC2021/0007233 el 19 de mayo de 2022) se refiere a: “Un método para producir una vacuna o una composición terapéutica celular y/o basada en un compuesto contra el cáncer que sean personalizadas para un paciente concreto, en que dicho método comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:



Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un método para producir una vacuna en que dicho método comprende:	Un método para producir una vacuna que comprende: (Pág. 130, Reiv. 21)
a) identificar péptidos asociados a tumores (TUMAPs) presentados por una muestra de tumor de dicho paciente en cuestión;	a) identificar péptidos asociados a tumor (TUMAPs) presentados por una muestra tumoral de un paciente individual (Pág. 130, Reiv. 21)
b) comparar los péptidos identificados en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación a los tejidos normales;	b) comparar los péptidos identificados en a) con un archivo de péptidos que han sido pre-escaneados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con tejidos normales; (Pág. 130, Reiv. 21)
c) seleccionar al menos un péptido del archivo de péptidos que coincida con un TUMAP identificado en el paciente en el que al menos uno de dichos péptidos es el péptido de SEQ ID No. 36; y	c) Seleccionar al menos un péptido de dicho archivo que coincida con el TUMAP identificado en el paciente y (Pág. 130, Reiv. 21)
d) fabricar y/o formular la vacuna o la composición terapéutica celular y/o basada en un compuesto que sean personalizadas basadas en el paso c).	d) manufacturar y/o formular dicha vacuna personalizada basada en el paso c) (Pág. 130, Reiv. 21)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11, ya que, divulga un método para producir una vacuna que comprende: a) identificar péptidos asociados a tumor (TUMAPs) presentados por una muestra tumoral de un paciente individual; b) comparar los péptidos identificados en a) con un archivo de péptidos que han sido pre-escaneados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con tejidos normales; c) seleccionar al menos un péptido de dicho archivo que coincida con el TUMAP identificado en el paciente y d) manufacturar y/o formular dicha vacuna personalizada basada en el paso c) (Pág. 130, Reiv. 21) en donde el archivo comprende una pluralidad de péptidos seleccionados de las SEQ ID NO: 1 a 519 (Pág. 132, Reiv. 27) y, el péptido SEQ ID NO: 82 referido como componente de dicho archivo del documento D1, contiene con un 100% de identidad y cobertura el péptido SEQ ID NO. 36 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 11 y el método divulgado en el documento D1, consiste en que, al menos uno de los péptidos seleccionados del archivo consiste en una secuencia de nueve aminoácidos, mientras que, la secuencia del documento D1 tiene los mismos nueve aminoácidos más un residuo de Alanina adicional en el extremo C-terminal.

No se evidencia un efecto técnico asociado a una vacuna que comprenda dicha secuencia ya que, no existe ninguna prueba técnica en la solicitud que evidencie un proceso como el reclamado para obtener una vacuna personalizada a base de péptidos o células. Aunado a lo anterior, tampoco existe evidencia que permita establecer que, cualquier formulación resultante de este proceso es realmente efectiva como un medicamento contra el cáncer.

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

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a un protocolo específico para la identificación del archivo de péptidos que comprende aproximaciones de genómica funcional integrada que combinan análisis de la expresión génica, espectrometría de masas e inmunología de células T, dicha aproximación asegura que solo los TUMAPs

Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

que estén realmente presentes en un alto porcentaje en los tumores y sean mínimamente expresados en tejidos normales, sean escogidos para el análisis (Pág. 94, líneas 26 a 28 y Pág. 95, líneas 1 y 2) y, señala que, la lista de secuencias inmunogénicas contiene péptidos con perfiles de expresión génica relacionados a mutaciones somáticas que son determinadas por comparación con los genomas de las líneas germinales de las células de sangre periférica (PBMC) y que los péptidos identificados de *nov*o pueden ser evaluados por su inmunogenicidad y, de ser este parámetro adecuado, pueden ser seleccionados para la inclusión en la vacuna (Pág. 97, líneas 1 a 27). Además, menciona que, para que un péptido pueda ejercer una respuesta inmune celular debe tener la capacidad de unirse a una molécula de MHC Clase I y esto ocurre para péptidos de 8 a 12 aminoácidos que contengan dos residuos conservados que interactúen adecuadamente con el surco de unión de la molécula de MHC (Pág. 6, líneas 16 a 21). Por lo que, teniendo en cuenta que la secuencia del documento D1 comprende en su totalidad la SEQ ID NO: 36 de la solicitud es decir tiene 9 residuos conservados y, que, su tamaño es de 10 aminoácidos y es apropiado para la unión al MHC Clase I, dicha secuencia constituiría un ligando efectivo para una molécula de MHC clase I, lo que permitirá su presentación y la generación de líneas de células T específicas contra la misma.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia seguiría las metodologías para la generación de vacunas personalizadas del documento D1, empleando las secuencias peptídicas allí divulgadas, para así llegar al objeto de la reivindicación 11. Por lo cual se considera obvia.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017009400	1 a 11	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la unidad de invención de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: “(...) *la invención del actual pliego reivindicatorio ha sido limitada a la materia de los grupos inventivos 1, 2 y 3 señalados por el examinador en su concepto técnico: (...)*

*Se hace notar que los grupos inventivos 1, 2 y 3 comparten un concepto común inventivo dado que dichos péptidos además de ser derivados de la proteína MMP11 tienen la capacidad de unirse a una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) se unen a HLA-B. En particular, SEQ ID No. 36, 418 y 129 se unen a B*07/B*55, SEQ ID No. 418 se une a B*44 y SEQ ID No. 129. Por el contrario, el documento EP2547691B1 citado por el examinador como documento que afecta la unidad de invención de dichos péptidos divulga el péptido MMP11-001 que se une a HLA-A*024*

En consecuencia, es posible manifestar que las invenciones reivindicadas por la presente solicitud comparten un único concepto común inventivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486.”



Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar al solicitante que la objeción por incumplimiento del artículo 25 se mantiene para el actual capítulo reivindicatorio, ya que, como se ha señalado previamente, los péptidos SEQ ID NO: 36, 129 y 418 no comparten un concepto común inventivo, dado que, a pesar de que se derivan de una misma proteína, en el estado de la técnica ya se conocen péptidos derivados de la misma proteína MMP-11, particularmente, dicho documento divulga la SEQ ID NO: 82 la cual contempla con un 100% de identidad los nueve aminoácidos del péptido SEQ ID NO: 36 de la solicitud como se evidencia en el alineamiento D1. Por lo tanto, no se encuentran características técnicas esenciales que permitan unificar las tres secuencias incluidas en la reivindicación independiente y, en consecuencia, no se encuentra un concepto común entre las invenciones referidas.

Con relación a la afirmación del solicitante relativa a que, el documento EP2547691B1 señala que, el péptido derivado de MMP11-001 se une a HLA-A*024, mientras que los péptidos de la solicitud se unen a moléculas del HLA-B, se aclara que, la falta de unidad de invención para el objeto de la solicitud ha sido determinada en esta oportunidad empleando un documento diferente; sin embargo, se aclara que, las características técnicas esenciales de un péptido corresponden a su secuencia completa de aminoácidos, otras propiedades como la unión a las moléculas del MHC, la estimulación de linajes específicos de linfocitos y demás, no corresponden a características esenciales del péptido puesto que, se derivan de la experimentación y la estructura específica de la molécula, dichas propiedades se consideran entonces resultados a alcanzar. Así las cosas, la unión a alelos específicos del MHC no corresponde a una característica técnica esencial de la molécula y, por lo tanto, no es un concepto que permita unificar en una invención las tres moléculas estructuralmente diferentes reclamadas en la reivindicación independiente.

En lo relativo a los argumentos del solicitante con respecto al análisis de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde señaló que: *“(...) la diferencia en solo aminoácido señalada por el examinador puede conducir a resultados totalmente diferentes. En este sentido, se presentan junto con el presente memorial las figuras comparativas 1 y 2 que muestran los datos de presentación para dos secuencias YLLPAIVHI y YLLPAIVH, las cuales si bien difieren solo en el aminoácido terminal “I”, muestran un esquema de presentación totalmente diferente. Lo mismo puede aplicarse a las secuencias de la SEQ NO: 36 de la presente solicitud y la SEQ ID: 862 señalada por el examinador, es decir, no es posible concluir sobre la presentación de una secuencia a partir de la presentación de una secuencia que es más larga, pese a que sea solo por un aminoácido.*

Adicionalmente, la presente solicitud hace referencia a los péptidos de las SEQ ID Nos: 36, 418 y 129 los cuales se divulgan ampliamente en la presente solicitud. (...)”

De lo anterior, esta Oficina se permite señalar que, la objeción por falta de nivel inventivo para el péptido SEQ ID NO: 36, los productos y métodos asociados a este se mantiene tal y como se expone en detalle en el numeral 7.1. Lo anterior porque, dicha secuencia comprendida con un 100% de identidad en el péptido SEQ ID NO: 82 del documento D1, ya ha sido identificada como un péptido inmunogénico de unión a MHC clase I. Lo anterior teniendo en cuenta que, el documento D1 menciona que, para que un péptido pueda ejercer una respuesta inmune celular debe tener la capacidad de unirse a una molécula de MHC Clase I y esto ocurre para péptidos de 8 a 12 aminoácidos que contengan dos residuos conservados que interactúen adecuadamente con el surco de unión de la molécula de MHC (Pág. 6, líneas 16 a 21). Por lo que, teniendo en cuenta que la secuencia del documento D1 comprende en su totalidad la SEQ ID NO: 36 de la solicitud



Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

es decir tiene 9 residuos conservados y, que, su tamaño es de 10 aminoácidos y es apropiado para la unión al MHC Clase I, dicha secuencia constituiría un ligando efectivo para una molécula de MHC clase I, lo que permitirá su presentación y la generación de líneas de células T específicas contra la misma.

Con respecto a lo argumentado por el solicitante en donde resalta que, la diferencia en un solo aminoácido en el extremo terminal puede conducir a resultados totalmente diferentes, el cual se sustenta en dos figuras que correlacionan valores de presentación relativa para dos péptidos que difieren en un único aminoácido, se aclara que, dichas moléculas no se relacionan estructuralmente con el péptido SEQ ID NO. 36 de la solicitud y, por tanto, los resultados no pueden ser extrapolables a dicha molécula. Además, de acuerdo con los resultados presentados, lo que se evidencia es que el péptido de menor tamaño que sería el equivalente estructural, por lo menos en lo que respecta al tamaño, de la molécula reivindicada en la solicitud, no evidencia valores detectables de presentación relativa y/o de frecuencia de detección, entonces podría extrapolarse que la eliminación de un único residuo podría conducir a la eliminación de cualquiera de estas propiedades. Así las cosas, esta Oficina considera que el objeto del grupo inventivo 1 de la solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento D1.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007233		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/051952		26 de enero de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
27/01/2017				X					
Solicitante									
IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		1 a 11 parcialmente	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 11					
Palabras clave utilizadas				IMMUNOGENIC PEPTIDE, MATRIX METALLOPROTEINASE 11, MMP11, APAAWLRSA					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 39/00, C07K 14/705, C07K 14/47, C07K 7/06, C07K 7/08				
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 NC2018/0000252	12/01/2018	-	-				A	
	CO NC2019/0013483	12/01/2018	-	-					
	CO NC2019/0013484	12/01/2018	-	-					
	CO NC2019/0013485	12/01/2018	-	-					
	CO NC2019/0013486	12/01/2018	-	-					
ISA EPO	WO03014151	20/02/2003	-	-				A	
	WO2005017102	24/02/2005	-	-					
STN	WO 2007042169	19/04/2007	-	-				A	
	WO 2012048291	12/04/2012	-	SEQID: 19					
PatentLens	WO2017009400	19/01/2017	SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 82 (100%) (Pág. 127, Reivs. 1 y 2), (Pág. 127, Reiv. 5), (Pág. 128, Reiv. 6), (Pág. 128, Reivs. 7 a 9 y 11), (Pág. 129, Reivs. 12 y 13) y (Págs. 129 y120, Reiv. 18), (Pág. 94, líneas 26 a 28 y Pág. 95, líneas 1 y 2), (Pág. 97, líneas 1 a 27), (Pág. 6, líneas 16 a 21).				Y	
Google Patents	EP2547691B1	29/06/2016	-	-				A	
	WO2015018805	12/02/2015	-	-					



Oficio N° 8476 de 6 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007233

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i>(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	N/A
(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: 02/06/2022	