

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

Señores
IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PÉPTIDO DERIVADO DE LA PROTEÍNA ETV4 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.
PRIORIDADES: 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 bajo el número NC2021/0007234 el 25 de octubre de 2022, 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. Presentación de solicitud divisional

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud inicial NC2019/0008008, toda vez que cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

3. 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 vistas a mejorar el diagnostico, valoración de pronóstico y predicción de éxito terapéutico.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea 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 consiste en la SEQ ID NO: 35; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el Radicado N° NC2021/0007234 el 25 de octubre de 2022.

5. De la solicitud de patente

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

5.1. 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 12 no presenta sustento en la descripción que permita reclamar una línea celular humana de linfocitos T que expresan un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante, que reacciona ante un ligando de HLA, en donde dicho ligando consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar las reivindicaciones que se refieran a productos que no han sido explorados en la solicitud.
- La reivindicación 13 no presenta sustento en la descripción que permita reclamar un método *in vitro* para destruir células cancerosas, en donde dichas células presentan un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar las reivindicaciones que se refieran a procesos que no han sido explorados en la solicitud.
- La reivindicación 15 no es clara ni presenta sustento en la descripción, dado que, se reclama un anticuerpo recombinante en términos de que este, *"(...) reconoce específicamente el péptido de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, o el péptido que de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2 cuando está unido a una molécula del MHC, en donde dicho anticuerpo se (...)"*, lo cual abarca un sinnúmero de anticuerpos que no han sido explorados ni contemplados en la presente solicitud y resultan especulativos frente a su capacidad de reconocer el péptido de SEQ ID NO: 35. Aunado a lo anterior, el anticuerpo no se encuentra definido en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir haciendo referencia a la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID No.) de la cadena pesada y de la cadena ligera; o de la región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera, o en términos de las 6 CDRs de una región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera del anticuerpo reclamado. Se le sugiere al solicitante eliminar la referencia a dicha molécula de unión y, limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las moléculas generadas en la presente solicitud de acuerdo con los soportado en la descripción.
- La reivindicación 16 no es clara ni presenta sustento en la descripción, dado que, reclama un receptor de linfocito T (TCR) recombinante en términos de que este *"(...) reacciona ante el péptido de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, o el péptido de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2 cuando está unido a una molécula del MHC"*, lo cual abarca un sinnúmero de TCRs que no han sido explorados ni contemplados en la presente solicitud y resultan especulativos frente a su capacidad de ser reactivo con un ligando HLA de SEQ ID NO: 35. Aunado a lo anterior, el TCR no se encuentra definido en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir haciendo referencia a la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan la cadena alfa/gamma y la cadena beta/delta del TCR. Se le sugiere al solicitante eliminar la

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

referencia a dicha molécula de unión y, limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las moléculas generadas en la presente solicitud de acuerdo con los soportado en la descripción.

- Las reivindicaciones 17 a 20 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo: (i) una línea celular de linfocitos T que expresa un TCR que reacciona ante un ligando de HLA, en donde dicho ligando es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35; (ii) un anticuerpo recombinante que reconoce específicamente un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35, o el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35 cuando está unido a una molécula de MHC; y (iii) un receptor de linfocito T (TCR) recombinante que reacciona con un ligando HLA, en donde dicho ligando consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35; sin embargo, la solicitud no ha explorado líneas de células T, modificadas genéticamente o transducidas que expresen receptores recombinantes que reconozcan la secuencia señalada, así como, anticuerpos recombinantes o TCRs recombinantes y, por lo tanto, tampoco se han explorado composiciones que los comprendan. Se recuerda al solicitante que una línea celular debe estar caracterizada bajo un número de depósito o a través de sus modificaciones bioquímicas, es decir, refiriendo las secuencias de las moléculas recombinantes que la identifican, así como, las moléculas de unión (anticuerpos/TCRs) deben estar definidas en términos de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas, por lo que, se sugiere eliminar las reivindicaciones que se refieran a composiciones que comprendan líneas celulares y moléculas de unión que no han sido exploradas en la solicitud.
- Las reivindicaciones 21 y 22 no son claras porque no definen un kit en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una combinación de componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) con propiedades distintas, dirigidas a un único propósito o efecto técnico. Cabe resaltar que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, entre los componentes, es necesaria para el propósito final. En este sentido el indicar que el kit comprende *“(a) una composición farmacéutica que contiene el péptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, la sal del péptido de acuerdo con la Reivindicación 5 o 6, el ácido nucleico recombinante o el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 7, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la Reivindicación 8, la línea celular humana de linfocitos T activados de acuerdo con la Reivindicación 11, la línea celular de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 12, el anticuerpo recombinante de acuerdo con la Reivindicación 15 o el receptor de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 16, en solución o en forma liofilizada; y (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada”*, no demuestra ningún tipo de asociación de componentes que interactúen de manera directa para generar un efecto técnico específico, sino por el contrario se evidencia la funcionalidad de cada componente de manera individual. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 23 y 24 no presentan sustento en la descripción que permitan reclamar un método *in vitro* para diagnosticar cáncer en una muestra de tejido de un individuo que comprende: (a) agregar un anticuerpo aislado o un fragmento



Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

funcional del mismo o un receptor de linfocitos T aislado a una muestra de tejido de dicho individuo, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T están marcados con una sonda o con un radionucleótido; y (b) detectar la unión del anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T a las células de la muestra de tejido del individuo, identificando así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35 en las células de la muestra de tejido del individuo. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar las reivindicaciones que se refieran a procesos 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.

5.2. 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. En este sentido, el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 7 - Radicado N° NC2021/0007234 del 31 de mayo de 2021) no presenta un desarrollo concreto ni explícito con pruebas técnicas de las siguientes invenciones: (1) una línea celular de linfocitos T que expresa un TCR que reacciona ante un ligando de HLA, en donde dicho ligando es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35; (2) un anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, que reconoce específicamente el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35, el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35 cuando está en un complejo con una molécula de MHC, en donde dicho anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo quimérico, o un fragmento funcional del mismo.; (3) un receptor de linfocitos T soluble que reacciona con un ligando de HLA, en donde dicho ligando es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35; (4) un método *in vitro* para destruir células cancerosas, en donde dichas células cancerosas presentan un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35, en donde el método comprende poner en contacto células cancerosas con la línea celular humana de linfocitos T como se define en la Reivindicación 11 o 12; (5) una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en la línea celular de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 12, el anticuerpo recombinante de acuerdo con la Reivindicación 15 y el receptor de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 16; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente y/o estabilizador farmacéuticamente aceptable; (6) un kit caracterizado porque comprende: (a) una composición farmacéutica que contiene el péptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, la sal del péptido de acuerdo con la Reivindicación 5 o 6, el ácido nucleico recombinante o el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 7, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la Reivindicación 8, la línea celular humana de linfocitos T activados de acuerdo con la Reivindicación 11, la línea celular de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 12, el anticuerpo recombinante de acuerdo con la Reivindicación 15 o el receptor de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 16, en solución o en forma liofilizada; y (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada; (7) un método *in vitro* para diagnosticar cáncer en una muestra de tejido de un individuo, en donde el método comprende: (a)

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

agregar un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo o un receptor de linfocitos T aislado a una muestra de tejido de dicho individuo, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T están marcados con una sonda o con un radionucleótido; y (b) detectar la unión del anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T a las células de la muestra de tejido del individuo, identificando así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35 en las células de la muestra de tejido del individuo; y (8) un método *in vitro* para producir un producto farmacéutico anticáncer personalizado, en donde dicho producto farmacéutico anticáncer personalizado es una vacuna o una composición terapéutica celular y/o basada en un compuesto para un individuo específico, en donde el producto farmacéutico anticáncer comprende un péptido seleccionado de un archivo de péptidos preseleccionados.

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.

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
D2	WO/2015/018805	“Novel immunotherapy against several tumors, such as lung cancer, including NSCLC”	12 de febrero de 2015
D3	US7641905	“Methods of inducing an immune response”	05 de enero de 2010
D4	WO/2017/009400	“Novel peptides and combination of peptides for use in immunotherapy against epithelial ovarian cancer and other cancers”	19 de enero de 2017
D5	WO/2015/063302	“Personalized immunotherapy against several neuronal and brain tumors”	7 de mayo de 2015

D2¹ divulga péptidos, ácidos nucleicos y células que solos o en combinación pueden ser empleados como ingredientes de composiciones de vacuna que estimulan respuestas antitumorales (Pág. 1, Resumen).

D3² divulga genes y proteínas codificadas por estos y, variantes de las proteínas; en donde, el gen describe una expresión tejido específica en adultos y una expresión aberrante en cánceres; dichas moléculas, pueden ser útiles para el diagnóstico, pronóstico, profilaxis y/o como blancos terapéuticos para el cáncer (Pág. 1, Resumen).

D4³ divulga péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y células empleadas en métodos inmunoterapéuticos contra el cáncer, particularmente péptidos epítopos de células T que pueden ser componentes activos de composiciones farmacéuticas y vacunas que estimulan respuestas antitumorales (Pág. 1, Líneas 3 a 6).

D5⁴ divulga péptidos, ácidos nucleicos y células para uso en métodos inmunoterapéuticos. En particular, la presente invención se refiere a la inmunoterapia del cáncer (Resumen).

7. Examen de Patentabilidad

¹<https://patents.google.com/patent/US7641905B2/en?q=US7641905>

²<https://patents.google.com/patent/US7641905A1/en?q=US7641905>

³<https://patents.google.com/patent/US7641905A1/en?q=US7641905>

⁴<https://patents.google.com/patent/US7641905A1/en?q=US7641905>



Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

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. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0007234 el 25 de octubre 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, en donde dicho péptido es presentado en la superficie de células cancerosas, pero no en la superficie de células sanas, y en donde dicho péptido consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3
Un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 35	Péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL referenciado en el archivo de tablas US07641905-2010105-T00014 (Pág. 454, Col. 135, US07641905-2010105-T00014, Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48 ⁵).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente, teniendo en cuenta que, la Tabla V de D3 incluye el péptido FPDNQRPAL de nueve aminoácidos que es derivado de la SEQ ID NO: 54 (Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48³), el cual es 100% idéntico al péptido SEQ ID NO. 35 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1, se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_35      FPDNQRPAL      9
US7641905_peptido FPDNQRPAL      9
*****
```

Alineamiento N° 1: Entre el péptido SEQ ID NO: 35 de la solicitud y el péptido FPDNQRPAL de la Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48³ de D3.

Adicionalmente, D3 menciona que, el péptido tiene la capacidad ser presentado por una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y funcionar como un epítopo de células CTL (Pág. 404, Col. 35, líneas 61 a 67) y se refiere a composiciones de vacuna que comprenden epítomos de células T como los allí mencionados (Pág. 413, Col. 53, Líneas 43 a 67).

La reivindicación dependiente 2 tampoco cumple con el requisito de novedad.

7.2. 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 3 (NC2021/0007234 el 25 de octubre

5 <https://seqdata.uspto.gov/?pageRequest=viewMegatable&method=byName&tableID=US07641905-20100105-T00014.html&start=&DocID=07641905>



Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

de 2022) refiere a: “El péptido sintético o recombinante de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho péptido es capaz de ser reconocido por linfocitos T CD8, y/o porque dicho péptido incluye enlaces no peptídicos”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES (Reiv. 3 modalidad de Reiv. 1)	D3	D2
Un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 35 que incluye enlaces no peptídicos	Péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL referenciado en el archivo de tablas US07641905-2010105-T00014 (Pág. 454, Col. 135, US07641905-2010105-T00014, Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48 ⁵).	Un péptido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1 a 65, 76 a 84 y 92 que incluye enlaces no peptídicos (Pág. 111, Reiv. 1 a 5).

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga un péptido FPDNQRPAL de nueve aminoácidos que es derivado de la SEQ ID NO: 54 (Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48³), el cual es 100% idéntico al péptido SEQ ID NO. 35 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el péptido divulgado en D3 consiste en que el péptido de SEQ ID NO: 35 reclamado en la presente solicitud incluye enlaces no peptídicos.

No se evidencia un efecto técnico asociado a incluir enlaces no peptídicos en el péptido porque, la solicitud no presenta pruebas técnicas para un péptido SEQ ID NO: 35 que incluya enlaces no peptídicos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido conocido en D3 con el fin obtener un péptido alternativo?

Sin embargo, el incluir un péptido inmunogénico con enlaces no péptidos para mejorar la estabilidad y/o la unión a las moléculas de MHC con el fin de desencadenar una respuesta inmunitaria más potente, ya está divulgado en D2 que se refiere a péptidos inmunogénicos útiles en el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (Págs. 3 a 5, Tablas 1a – f), los cuales tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) clase I o II (Pág. 5, Párr. 1). Además, estos se encuentran modificados y/o incluyen enlaces no peptídicos (Pág. 5, Párr. 3), y pueden hacer parte de una proteína de fusión, en particular fusionada a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena no variable asociada al antígeno HLA-DR (II), o fusionada a un anticuerpo, tal como, por ejemplo, un anticuerpo que es específico de células dendríticas (Pág. 5, Párr. 4). En realizaciones particulares se indica que el péptido o variante puede ser modificado aún más para mejorar la estabilidad y/o la unión a las moléculas de MHC con el fin de desencadenar una respuesta inmunitaria más potente. Los métodos para conseguir esa optimización de una secuencia peptídica son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, la introducción de enlaces peptídicos inversos o enlaces no peptídicos. En un enlace peptídico inverso los residuos de aminoácido no están unidos por enlaces peptídicos (-CO-NH-) sino que el enlace peptídico está invertido. Estos peptidomiméticos retro-inversos pueden sintetizarse con métodos conocidos en la técnica. Esta estrategia implica la síntesis de seudopéptidos que contengan cambios en la estructura principal, pero no en la orientación de las

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

cadenas laterales. Enlaces no peptídicos son, por ejemplo: $-\text{CH}_2\text{-NH}$, $-\text{CH}_2\text{S-}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{CH=CH-}$, $-\text{COCH}_2\text{-}$, $-\text{CH(OH)CH}_2\text{-}$ y $-\text{CH}_2\text{SO-}$. La patente de EE. UU. 4. 897. 445 proporciona un método para la síntesis en fase sólida de enlaces no peptídicos ($-\text{CH}_2\text{-NH}$) en cadenas polipeptídicas que implica la obtención de polipéptidos con procedimientos estándar y la síntesis del enlace no peptídico mediante la reacción de un aminoaldehído y un aminoácido en presencia de NaCNBH_3 (Pág. 56, Párr. 4 a 6).

Por otro lado, D2 divulga los ácidos nucleicos que codifican un péptido inmunogénico o una variante del mismo de acuerdo con la invención; el vector de expresión que expresa dichos ácidos nucleicos; un método *in vitro* para producir un péptido inmunogénico que comprende cultivar una célula huésped, y aislar el péptido o una variante del mismo de la célula huésped o su medio de cultivo; y un kit que comprende: (a) un recipiente que contiene una composición farmacéutica como la descrita anteriormente, en solución o en forma liofilizada; (b) opcionalmente un segundo recipiente que contiene un diluyente o una solución reconstituyente para la formulación liofilizada; y (c) opcionalmente, instrucciones para (i) uso de la solución o (ii) reconstitución y / o uso de la formulación liofilizada. El kit puede comprender además uno o más de (iii) un tampón, (iv) un diluyente, (v) un filtro, (vi) una aguja o (v) una jeringa. El recipiente es preferiblemente una botella, un vial, una jeringa o un tubo de ensayo; y puede ser un contenedor multiuso (Pág. 67, Párr. 2 a 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías conocidas para la introducción de enlaces no peptídicos en un péptido inmunogénico referidas en D2 en el péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Es otro aspecto D2 proporciona un anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno HLA restringido, en el que el anticuerpo es preferiblemente un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico y/o un anticuerpo quimérico (Pág., 42, Párr. 6). Además, D2 menciona un receptor de linfocito T recombinante, soluble o unido a membrana, que es reactivo con un ligando HLA, el ácido nucleico que codifica un TCR recombinante, el vector de expresión capaz de expresar dicho ácido nucleico, la célula huésped que comprende dicho vector de expresión y, el método de producción de dicho TCR recombinante (Pág. 43, Párr. 3 – Pág. 112, Reiv. 19 a 21).

Finalmente, D2 se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable derivada de un péptido inmunogénico seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 65, y SEQ ID N 76 a SEQ ID NO: 84, y SEQ ID NO: 92, en los que el péptido se modifica haciendo sales ácidas o básicas del agente. Por ejemplo, las sales de ácido se preparan a partir de la base libre (típicamente en la que la forma neutra del fármaco tiene un grupo $-\text{NH}_2$ neutro) que implica la reacción con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados para preparar sales ácidas incluyen ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares, así como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ácido fosfórico y similares. Por el contrario, la preparación de sales básicas de fracciones ácidas que pueden estar presentes en un péptido se prepara utilizando una base farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, hidróxido cálcico, trimetilamina o similares (Pág. 41, Párr. 4).

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

Las reivindicaciones 4 a 9, 15 a 22 tampoco cumplen con el requisito 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 10 (NC2021/0007234 el 25 de octubre de 2022) refiere a: “Un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, caracterizado porque comprende (i) proporcionar linfocitos T *in vitro*, (ii) proporcionar moléculas MHC de clase I 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 cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, (iii) poner en contacto *in vitro* dichos linfocitos T con dichas moléculas MHC de clase I 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 dichos linfocitos T de una manera específica de antígeno, y (iv) aislar dicho linfocitos T activados”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES (Reiv. 10 modalidad de Reiv. 1)	D4	D3
El método <i>in vitro</i> para producir linfocitos T activados, que comprende	Un método <i>in vitro</i> para producir linfocitos T activos que comprende: (Pág. 128, Reiv. 12).	No se menciona
(i) proporcionar linfocitos T <i>in vitro</i> ,	Contactar <i>in vitro</i> una célula T con una célula presentadora del antígeno cargada con un complejo de un péptido antígeno que se selecciona de una secuencia que comprende las SEQ ID NO: 1 a 549 y el MHC Clase I o II expresado sobre la superficie de la célula por un periodo de tiempo suficiente para activar dicha célula T de una manera específica para el antígeno y (Pág. 128, Reiv. 12).	Péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL referenciado en el archivo de tablas US07641905-2010105-T00014 (Pág. 454, Col. 135, US07641905-2010105-T00014, Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48 ^o).
(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: 35,		
(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 citotóxico activo producido por el método (Pág. 129, Reiv. 13).	No se menciona

D4 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10, ya que divulga un método *in vitro* para producir linfocitos T activos que comprende: Contactar *in vitro* una célula T con una célula presentadora del antígeno cargada con un complejo de un péptido antigénico y el MHC Clase I o II expresado sobre la superficie de la célula, por un periodo de tiempo suficiente para activar dicha célula T

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

de una manera específica para el antígeno y, (Pág. 128, Reiv. 12) obtener el linfocito T citotóxico activo producido por el método (Pág. 129, Reiv. 13).

D4, además, refiere pruebas de inmunogenicidad *in vitro* para 23 tipos diferentes de péptidos en donde demuestra que solo 18 de estos son inmunogénicos para al menos 1/3 de los donantes de células T lo que corresponde a una tasa de reconocimiento e inmunogenicidad de alrededor del 80% (Págs. 120 y 121, Tabla 11, Ej. 4)

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 10 y el método de D4 consiste en que, el péptido empleado para la activación de los linfocitos T consiste en la SEQ ID NO: 35.

El efecto técnico asociado a dicha diferencia es que la secuencia funciona como un epítipo de células T y genera menos de un 20% de linfocitos T activos específicos para el antígeno (Pág. 208, Tabla 11).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D4 para generar linfocitos T activos contra un péptido específico?

Sin embargo, epítopos peptídicos de proteínas que tienen la capacidad ser presentados por una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y funcionar como un epítipo de células CTL, cuya estructura se divulga en las tablas V a XVIII, particularmente, el péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL (Pág. 454, Col. 135, US07641905-2010105-T00014, Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48³), ya habían sido divulgados en D3 que enseña, en su *Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers* el péptido FPDNQRPAL que es 100% idéntico al péptido SEQ ID NO. 35 de la solicitud como se evidenció en el Alineamiento N° 1.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear un péptido epítipo de células T capaz de ser presentado por el MHC clase I como el de D3, en el método de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D4 menciona: el linfocito T activo (CTL) obtenido por el método; una composición farmacéutica que comprende el linfocito T activo y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 133, Reivs. 38) y un kit que comprende un recipiente que contiene la composición farmacéutica en solución o liofilizada y un segundo recipiente que contiene una solución diluyente o reconstituyente (Pág. 130, Reiv. 18). Finalmente, D4, menciona un método para matar células diana en un paciente cuyas células diana presentan un péptido antígeno que se selecciona de una secuencia que comprende las SEQ ID NO: 1 a 549, comprendiendo el método administrar al paciente un número efectivo de células T activadas (Pág. 129, Reiv. 14).

Las reivindicaciones 11 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 10, 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 23 (NC2021/0007234 el 25 de octubre de 2022) refiere a: *“Un método in vitro para diagnosticar cáncer en una muestra de tejido de un individuo, en donde el método comprende: (a) agregar un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo o un receptor de linfocitos T*

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

aislado a una muestra de tejido de dicho individuo, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T están marcados con una sonda o con un radionucleótido; y (b) detectar la unión del anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T a las células de la muestra de tejido del individuo, identificando así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35 en las células de la muestra de tejido del individuo (...)". A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Método <i>in vitro</i> para diagnosticar cáncer de próstata y otros tipos de cáncer en una muestra	Método para diagnosticar cáncer (Pág. 41, Párr. 6 - Pág. 51, Párr. 4).	No se menciona
(a) añadir una molécula de unión aislada seleccionada de entre un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo o un receptor de linfocitos T a una muestra, en la que la molécula de unión se marca con una sonda o con un radionucleótido	Obtener una muestra de tejido de un sujeto que padece cáncer (Pág. 42, Párr. 4 - Pág. 51, Párr. 4). Se emplea un anticuerpo para ensayos de diagnóstico el cual se marca con un radionucleótido o con sondas adecuadas para la detección mediante varios métodos de formación de imágenes (Pág. 42, Párr. 4 - Pág. 51, Párr. 4).	No se menciona
(b) detectar la unión de la molécula de unión a las células de la muestra de tejido, identificando así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que comprende la SEQ ID NO: 35 en las células de la muestra de tejido, en donde la molécula de unión reconoce específicamente (i) dicho TUMAP que comprende la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35.	Detección de ciertos péptidos por medio de anticuerpos (Pág. 41, Párr. 6). Los anticuerpos recombinantes se unen específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II que se acompleja con un antígeno restringido por HLA, el cual es un péptido de la invención (Pág. 42, Párr. 5). Péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID No. 1 a 65, 76 a 84 y 92 (Págs. 3 a 5, Tablas 1a - f, Pág. 111, Reivs. 1 y 2).	Péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL referenciado en el archivo de tablas US07641905-2010105-T00014 (Pág. 454, Col. 135, US07641905-2010105-T00014, Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48 ⁵).

D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 23 porque divulga un método para diagnosticar diferentes tipos de cáncer a partir de los péptidos inmunogénicos de la invención que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas de las SEQ ID No. 1 a 65, 76 a 84 y 92 (Págs. 3 a 5, Pág. 41, Párr. 6 - Tablas 1a - f, Pág. 111, Reivs. 1 y 2). Dado que, los péptidos se generaron a partir de células cancerígenas y que se determinó que estos péptidos no están presentes o se encuentran en niveles más bajos en los tejidos normales, estos péptidos pueden usarse para diagnosticar la presencia de un cáncer. Los péptidos se detectan por medio de anticuerpos, espectrometría de masas u otros métodos conocidos en la técnica (Pág. 41, Párr. 6 - Pág. 42, Párr. 1). Los anticuerpos recombinantes se unen específicamente a un complejo principal de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II que se acompleja con un antígeno restringido por HLA, el cual es un péptido de la invención (Pág. 42, Párr. 5). Generalmente, el anticuerpo se marca con un radionucleótido para que el tumor pueda localizarse mediante inmunoescintigrafía o se

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

pueden marcar con sondas adecuadas para la detección mediante varios métodos de formación de imágenes. Los métodos para la detección de sondas incluyen, entre otros, microscopía de fluorescencia, luz, confocal y electrónica; espectroscopia y formación de imágenes por resonancia magnética; fluoroscopia, tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones. Las sondas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, fluoresceína, rodamina, eosina y otros fluoróforos, radioisótopos, oro, gadolinio y otros lantánidos, hierro paramagnético, flúor-18 y otros radionucleidos emisores de positrones (Pág. 51, Párrs. 3 y 4).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 23 y el método *in vitro* para diagnosticar cáncer divulgado en D2 consiste en que la molécula de unión se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que se acompleja con un antígeno restringido por HLA, el cual es un péptido que comprende la SEQ ID NO: 35.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 35 proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que péptidos inmunogénicos epítomos de linfocitos T para el diagnóstico del cáncer, ya habían sido previstos en dicha anterioridad (Págs. 3 a 5, Tablas 1a - f, Pág. 111, Reivs. 1 y 2).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método *in vitro* para diagnosticar cáncer conocido en D2 con el fin de obtener un método *in vitro* para diagnosticar cáncer alternativo?

Sin embargo, epítomos peptídicos de proteínas que tienen la capacidad ser presentados por una molécula de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y funcionar como un epítomo de células CTL, cuya estructura se divulga en las tablas V a XVIII, particularmente, el péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL (Pág. 454, Col. 135, US07641905-2010105-T00014, Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48³), ya habían sido divulgados en D3 que enseña, en su *Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers* el péptido FPDNQRPAL que es 100% idéntico al péptido SEQ ID NO. 35 de la solicitud como se evidenció en el Alineamiento N° 1.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia incluiría el péptido antigénico que consiste en la secuencia de aminoácidos FPDNQRPAL divulgado en D3, en el método *in vitro* para diagnosticar diferentes tipos de cáncer de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 23. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 24 tampoco cumple con el requisito 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 25 (NC2021/0007234 el 25 de octubre de 2022) refiere a: “Un método *in vitro* para producir un producto farmacéutico anticáncer personalizado, en donde dicho producto farmacéutico anticáncer personalizado es una vacuna o una composición terapéutica celular y/o basada en un compuesto para un individuo específico, en donde el producto farmacéutico anticáncer comprende un péptido seleccionado de un archivo de péptidos preseleccionados, en donde dicho método comprende: a) identificar un péptido asociado a tumor (TUMAPs) presentado por una muestra de tumor de dicho individuo; b) comparar el péptido identificado en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con los tejidos normales; c) seleccionar un péptido del archivo de péptidos que coincida con el TUMAP

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

identificado en la muestra tumoral del individuo específico, en donde el péptido seleccionado del archivo de péptidos es el péptido de SEQ ID NO: 35; y (...). A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4	D3
Un método para producir un producto farmacéutico personalizado contra cáncer, que es una composición de vacuna, una composición terapéutica celular y/o una composición terapéutica basada en un compuesto para un individuo específico, en donde dicho método comprende:	Un método para producir una vacuna que comprende: (Pág. 130, Reiv. 21)	Métodos para producir vacunas anticancerosas que comprenden (Pág. 413, Col 53, Líneas 43 y 55 a 67)
a) identificar un péptido asociado a tumor (TUMAP) presente en una muestra de tumor de dicho individuo específico.	a) identificar péptidos asociados a tumor (TUMAPs) presentados por una muestra tumoral de un paciente individual (Pág. 130, Reiv. 21)	Una proteína o epítopo peptídico o un vector recombinante capaz de expresar estos inmunógenos (Pág. 413, Col 53, Líneas 55 a 67) preferentemente un motivo biológico seleccionado de las tablas V a XVIII Pág. 413, Col. 54, líneas 5 a 9). Particularmente, el péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL (Pág. 454, Col. 135, US07641905-2010105-T00014, Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48 ³).
b) comparar el péptido identificado en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con 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 un péptido del archivo de péptidos que coincida con el TUMAP identificado en una muestra tumoral, en donde el péptido del archivo seleccionado es el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 35.	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 el producto farmacéutico personalizado contra cáncer con base en el péptido del archivo seleccionado en el paso c).	d) manufacturar y/o formular dicha vacuna personalizada basada en el paso c) (Pág. 130, Reiv. 21)	

D4 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 25, 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).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 25 y el método de D4 consiste en que, al menos uno de los péptidos seleccionados del archivo consiste en la SEQ ID NO: 35.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un método para producir una vacuna que comprenda dicha secuencia ya que, no existe ninguna prueba técnica en la solicitud que evidencie un proceso como el reclamado para dicha vacuna personalizada a base de péptidos o células. Aunado a lo anterior, tampoco existe evidencia que permita establecer

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

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 D3 para obtener un método alternativo?

Sin embargo, métodos para producir vacunas anti cáncer que comprenden una proteína o epítipo peptídico o un vector recombinante capaz de expresar estos inmunógenos (Pág. 413, Col 53, Líneas 43 y 55 a 67) preferentemente, un motivo biológico seleccionado de las tablas V a XVIII Pág. 413, Col. 54, líneas 5 a 9) y, particularmente, el péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL (Pág. 454, Col. 135, US07641905-2010105-T00014, Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 483), ya habían sido divulgados en D3 que enseña, en su *Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers* el péptido FPDNQRPAL que es 100% idéntico al péptido SEQ ID NO. 35 de la solicitud como se evidenció en el Alineamiento N° 1.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear un péptido epítipo de células CTL capaz de ser presentado por el MHC clase I como en D3, para fabricar una vacuna de acuerdo con el método de D4 y, llegaría así al objeto de la reivindicación 25. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D4 menciona 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 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 *novο* 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).

Las reivindicaciones dependientes 26 a 31 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 25, 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 25 (NC2021/0007234 el 25 de octubre de 2022) refiere a: *“Un método in vitro para producir un producto farmacéutico anticáncer personalizado, en donde dicho producto farmacéutico anticáncer personalizado es una vacuna o una composición terapéutica celular y/o basada en un compuesto para un individuo específico, en donde el producto farmacéutico anticáncer comprende un péptido seleccionado de un archivo de péptidos preseleccionados, en donde dicho método comprende: a) identificar un péptido asociado a tumor (TUMAPs) presentado por una muestra de tumor de dicho individuo; b) comparar el péptido identificado en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con los tejidos normales; c) seleccionar un péptido del archivo de péptidos que coincida con el TUMAP identificado en la muestra tumoral del individuo específico, en donde el péptido seleccionado del archivo de péptidos es el péptido de SEQ ID NO: 35; y (...).”* A

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D5	D3
Un método para producir un producto farmacéutico personalizado contra cáncer, que es una composición de vacuna, una composición terapéutica celular y/o una composición terapéutica basada en un compuesto para un individuo específico, en donde dicho método comprende:	Un método para producir una vacuna anticancerígena personalizada para un paciente que comprende (Pág. 222, Reiv. 21).	Métodos para producir vacunas anticancerosas que comprenden (Pág. 413, Col 53, Líneas 43 y 55 a 67)
a) identificar un péptido asociado a tumor (TUMAP) presente en una muestra de tumor de dicho individuo específico.	a) identificar péptidos asociados a tumores (TUMAP) presentados por una muestra de tumor del paciente individual (Pág. 222, Reiv. 21).	Proteína o epítipo peptídico o un vector recombinante capaz de expresar estos inmunógenos (Pág. 413, Col 53, Líneas 55 a 67) preferentemente un motivo biológico seleccionado de las tablas V a XVIII Pág. 413, Col. 54, líneas 5 a 9). Particularmente, el péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL (Pág. 454, Col. 135, US07641905-2010105-T00014, Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48 ³).
b) comparar el péptido identificado en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con los tejidos normales.	b) comparar los péptidos identificados en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados para inmunogenicidad y sobrerepresentación en tumores en comparación con el tejido normal correspondiente (Pág. 222, Reiv. 21).	
c) seleccionar un péptido del archivo de péptidos que coincida con el TUMAP identificado en una muestra tumoral, en donde el péptido del archivo seleccionado es el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 35.	c) seleccionar al menos un péptido del archivo que se correlacione con un péptido asociado a un tumor identificado en el paciente (Pág. 222, Reiv. 21).	
d) fabricar el producto farmacéutico personalizado contra cáncer con base en el péptido del archivo seleccionado en el paso c).	d) fabricar la vacuna personalizada en base al paso c) (Pág. 222, Reiv. 21). El archivo comprende una pluralidad de péptidos seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID No 1 a SEQ ID No 131 (Pág. 223, Reiv. 27).	

D5 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 25, ya que divulga un método para producir una vacuna anticancerígena que comprende: (a) identificar péptidos asociados a tumores (TUMAP) presentados por una muestra de tumor del paciente individual; (b) comparar los péptidos identificados en (a) con un archivo de péptidos como se describe anteriormente; y (c) seleccionar al menos un péptido del archivo que se correlacione con un péptido asociado a un tumor identificado en el paciente. Por ejemplo, los TUMAP presentados por la muestra tumoral se identifican: (a1) comparando los datos de expresión de la muestra tumoral con los datos de expresión de una muestra de tejido normal correspondiente al tipo de tejido de la muestra tumoral para identificar las proteínas que se sobreexpresan o expresada de forma aberrante en la muestra tumoral; y (a2) correlacionar los datos de expresión con secuencias de ligandos de MHC unidos a moléculas de MHC de clase I y/o clase II en la muestra tumoral para identificar ligandos de MHC derivados de proteínas sobreexpresadas o expresadas de forma aberrante por el tumor. Preferiblemente, las



Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

secuencias de los ligandos del MHC se identifican eluyendo los péptidos unidos de las moléculas del MHC aisladas de la muestra del tumor y secuenciando los ligandos eluidos. Preferiblemente, la muestra de tumor y el tejido normal se obtienen del mismo paciente (Pág. 133, Párr. 4 – Pág. 134, Párr. 2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 25 y el método divulgado en D5, consiste en que, el paso de comparación de la solicitud se hace con un archivo de secuencias que comprende el péptido SEQ ID NO: 35.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, en razón a 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; Además, tampoco existe evidencia que permita establecer que cualquier formulación resultante en este proceso es realmente efectiva como un medicamento contra el cáncer. Lo anterior, ya que, la divulgación de la solicitud se refiere a péptidos recombinantes o sintéticos que son evaluados en su capacidad de sobreexpresión, sobrerepresentación y su inmunogenicidad *in vitro* para determinar su capacidad de producir líneas celulares de linfocitos T activadas (Ejemplos 1 a 3 y 5); por lo que, el método para la producción de vacunas reclamado no está relacionado con la resolución del problema técnico planteado en la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para producir una vacuna conocido en D5 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, métodos para producir vacunas anti cáncer que comprenden una proteína o epítipo peptídico o un vector recombinante capaz de expresar estos inmunógenos (Pág. 413, Col 53, Líneas 43 y 55 a 67) preferentemente, un motivo biológico seleccionado de las tablas V a XVIII Pág. 413, Col. 54, líneas 5 a 9) y, particularmente, el péptido de 9 aminoácidos FPDNQRPAL (Pág. 454, Col. 135, US07641905-2010105-T00014, Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 483), ya habían sido divulgados en D3 que enseña, en su *Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers* el péptido FPDNQRPAL que es 100% idéntico al péptido SEQ ID NO. 35 de la solicitud como se evidenció en el Alineamiento N° 1.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos FPDNQRPAL de D3, identificando dicha molécula mediante un proceso como el descrito en D5, para llegar así, al objeto de la reivindicación 25. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 26 a 31 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 25, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US7641905	1 y 2	Novedad
D3	US7641905	3 a 31	Nivel inventivo
D2	WO/2015/018805	3 a 9, 15 a 24	Nivel inventivo



Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

D4	WO2017009400	10 a 14, 25 a 31	Nivel inventivo
D5	WO/2015/063302	25 a 31	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo N° NC2021/0007234 el 25 de octubre de 2022) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “(...) *me permito adjuntar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 19 de mayo de 2022 junto con la respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:* - se introducen las nuevas Reivindicaciones 2, 5, 6, 12 a 16, 18 a 20, 22 a 24 y 26 a 31, las cuales encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 7 a 9, 16, 19, 21, 22, 25 a 27, 29, 31 y 32, y en las páginas 7, 44, 84, 108, 119, 116, 126, 127, 133, 136 a 140, 142 a 145, 149, 151, 154, 155 y 185 de la Solicitud Internacional PCT/EP2018/051952; - se limita la Reivindicación 1 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, en donde dicho péptido es presentado en la superficie de células cancerosas, pero no en la superficie de células sanas, y en donde dicho péptido consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35”. Estas modificaciones encuentran soporte en las páginas 110 y 111 de Solicitud Internacional PCT/EP2018/051952;

- en la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 7), se eliminan las referencias a moléculas de MHC clase II (...).”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que se reclama, en primer lugar, un anticuerpo que reconoce específicamente el péptido de SEQ ID NO: 35, cuando está unido a una molécula MHC; y, en segundo lugar, un receptor de linfocito T (TCR) soluble que es reactivo con un ligando HLA, en donde dicho ligando es el péptido de SEQ ID NO: 35, cuando está unido en complejo con una molécula de MHC, así como, una línea celular de linfocitos T que expresa dicho TCR, los cuales son productos que no se encuentran relacionados con la resolución del problema técnico planteado en la solicitud, asociado a la caracterización de las propiedades inmunogénicas de la secuencia peptídica caracterizada por la SEQ ID NO: 35. Aunado a lo anterior, esta Oficina, se permite reiterarle al solicitante, que en particular el reclamar moléculas de unión del tipo anticuerpos o TCRs, de manera tan general, abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales las cuales no han sido contempladas ni exploradas en la presente invención, y resultan especulativas frente a su capacidad de reconocer y ser reactivas con un ligando HLA particular. Además, se le recuerda al solicitante que de acuerdo con los lineamientos de esta Oficina, es indispensable definir un anticuerpo o un TCR en términos de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas, es decir indicando en el caso de un anticuerpo, la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID NO) de la cadena pesada y de la cadena ligera; o de la región variable de la cadena pesada (VH) y de la cadena ligera (VL), o en términos de las 6 CDRs de una región variable de la VH y la VL. En el caso de un TCR, este se debe definir adecuadamente en términos de la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID NO) que caracteriza la cadena alfa/gamma y la cadena beta/delta del TCR. Por consiguiente, las objeciones por Art. 30 D486 se mantienen, de acuerdo con las consideraciones expuestas en detalle en el numeral 5.1 del presente Oficio.

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia de la descripción de la materia reclamada, en donde manifestó que *“En este punto, y en lo referido a las reivindicaciones dirigidas a anticuerpos y TCRs que reconocen el péptido reclamado, me permito realizar las siguientes aclaraciones:*

i) En primer lugar, tal como entendería la persona medianamente versada en la materia, la estructura de anticuerpo cualquier anticuerpo está definida en última instancia por la diana a la cual se une. En el presente caso, la estructura del anticuerpo referido o del TCR reclamado está definida por la secuencia del péptido de SEQ ID NO: 35 de la presente invención.

Lo anterior se atribuye fundamentalmente a que los posibles anticuerpos o TCRs que son capaces de reconocer un péptido con una estructura (i.e. secuencia) particular funcionan de (...).”

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, el objeto reclamado en las reivindicaciones 12 a 20 modificadas (Radicado bajo N° NC2021/0007234 el 25 de octubre de 2022), no presenta suficiencia en la memoria descriptiva. En este sentido, se le aclara al solicitante que el objeto principal de la presente solicitud es el desarrollo de un péptido recombinante o sintético derivado del gen *ETV4* que consiste en la SEQ ID NO: 35. En contraste, el generar los productos y procesos mencionados en el numeral 5.2 del presente Oficio, representan modalidades secundarias de la presente solicitud, que resultan en invenciones especulativas carentes de características técnicas esenciales estructurales/funcionales y de pruebas técnicas que demuestren su reactividad con un ligando HLA en particular. Aunado a lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que dichas invenciones de producto y proceso resultan en otro concepto inventivo, enfocado a resolver otros problemas técnicos diferentes al planteado en la presente invención. Vale subrayar, que esta Oficina no consideró pertinente efectuar una afectación por unidad de invención (Art. 25 D486), debido a que, la memoria descriptiva no divulga la materia reclamada de una manera suficientemente completa y, en consecuencia, no le permite a la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente ejecutar o reproducir la materia reclamada.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la normatividad de otras jurisdicciones que dan soporte a las definiciones de anticuerpos y TCRs de la presente invención, en donde manifestó que *“ii) En segundo lugar, me permito señalar que otras jurisdicciones tienen normativas claramente establecidas que dan soporte a las definiciones de anticuerpos y TCRs de la presente invención.*

Un ejemplo de esto se encuentra en el Reino Unido, cuyos lineamientos en el Anexo A de la sección “Changes to the biotechnological guidelines” en el capítulo “Examining patent applications for biotechnological inventions”¹, ofrecen las siguientes indicaciones para evaluar una reivindicación:

“(a) “Un anticuerpo específico para el polipéptido de la reivindicación 2”.

Dicha reivindicación busca proteger un anticuerpo asociado únicamente al polipéptido identificado, no a otros posibles polipéptidos. Si el capítulo descriptivo identifica el anticuerpo, su especificidad debería ser aceptada a menos que exista evidencia de que este anticuerpo actúa frente a otro polipéptido diferente” (Mi traducción) (...).”

De lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que, los argumentos referidos por el solicitante no tienen procedencia con relación al análisis realizado basado en la

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

legislación vigente en la oficina colombiana, en razón a que, la norma supranacional vigente para el análisis de solicitudes de patente en Colombia corresponde a la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, y ninguna jurisprudencia argumentada por el solicitante corresponde a dicha jurisdicción.

Aunado a lo anterior, los ejemplos suministrados en la argumentación como casos a ser considerados en otras jurisdicciones, se refieren a productos y procesos específicos para la obtención de anticuerpos que reconocen epítopes particulares dentro de un antígeno, lo cual, no corresponde con lo reclamado en las reivindicaciones modificadas (Radicado bajo N° NC2021/0007234 el 25 de octubre de 2022), puesto que, dichas cláusulas se refieren a moléculas de unión que reconocen el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en complejo con un péptido de secuencia particular (SEQ ID NO: 35), es decir que, no están direccionadas a la protección de un anticuerpo o un TCR específico, sino a cualquier proteína de unión, que tenga como blanco una molécula de MHC en complejo con dicho péptido, dentro de las cuales, se encuentran aquellas ya conocidas como bien lo señala la descripción de la presente solicitud, al afirmar que: *“Las mezclas de péptidos HLA de las muestras de tejido congeladas instantáneamente se obtuvieron por inmunoprecipitación de tejidos sólidos siguiendo un protocolo ligeramente modificado (Falk et al., Nature 351 (1991): 290-296; Seeger et al., Immunogenetics 49 (1999): 571-576) con el anticuerpo específico de HLA-A*02 BB7.2, el anticuerpo específico de HLA-A, B y C W6/32 (...)*” (Pág. 177, Párr. 2), que han sido obtenidos por métodos conocidos como bien se menciona en la descripción: *“En WO 03/068201, WO 2004/084798, WO 01/72768, WO 03/070752, y en publicaciones (Cohen et al., 2003a; Cohen et al., 2003b; Denkberg et al., 2003) se dan a conocer métodos para producir tales anticuerpos y complejos mayores de histocompatibilidad de clase I monocatenarios, así como otras herramientas para la producción de tales anticuerpos, que a efectos de la presente invención se incorporan todos de forma explícita en su integridad”* (Pág. 145, Párr. 4 - Pág. 146, Párr. 1). En consecuencia, no hay lugar a reconsiderar la objeción por falta de suficiencia para las reivindicaciones 12 a 20 modificadas, dado que, no existe dentro de la presente solicitud ninguna modalidad que describa la obtención y evaluación de dichos productos, ni se refiere alguna secuencia biológica empleada en su producción o que caracterice dichas moléculas, lo cual, según las directrices establecidas por esta Oficina, se considera un requisito indispensable para la reproducción de métodos relativos a la obtención de moléculas de unión específicas.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la novedad de la presente solicitud, en donde manifestó que *“b- En respuesta a la supuesta falta de novedad de la materia reclamada, en primer lugar, me permito llamar la atención del Despacho sobre lo establecido por el Tribunal Andino de Justicia (TAJ), el cual ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención². En otras palabras, de manera similar al Artículo 83 de la Convención Europea de Patentes (EPC), el TAJ establece que una divulgación en un documento del estado de la técnica sólo destruye la novedad si la enseñanza que contiene es reproducible, lo que también se conoce como una divulgación habilitante (...)*”.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar, que contrarias a las afirmaciones del solicitante, D3 sí resulta en una anterioridad válida para afectar la novedad de la materia reclamada en la reivindicación independiente 1 relacionada con un péptido caracterizado por la SEQ ID NO: 35. En este sentido, se le recuerda al solicitante que el Art. 16 D486 es enfático al indicar que *“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o*

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida” y, en consecuencia, D3 (US7641905) cumple a cabalidad con lo establecido en el citado artículo, dado que, es un documento patente válido, disponible fácilmente a través de diversas bases de datos de libre acceso, el cual tiene una descripción clara y detallada para la persona normalmente versada en la materia. En conexión con lo anterior, D3 divulga inequívocamente, un péptido caracterizado por la secuencia de aminoácidos FPDNQRPAL, que representa una divulgación suficientemente detallada y explícita, que evidencia una molécula con las mismas características técnicas esenciales estructurales del péptido que consiste en secuencia aminoácida de SEQ ID NO: 35 reclamado en la presente solicitud (Alineamiento 1). En este punto, esta Oficina reitera que cualquier persona versada en la materia, estaría en la capacidad de sintetizar cualquier péptido, a partir de una estructura aminoácida conocida, mediante metodologías de síntesis ampliamente reconocidas en el campo técnico.

Por otro lado, esta Oficina se permite aclarar, que contrarias a las afirmaciones del solicitante el indicar que el péptido reivindicado *“tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, en donde dicho péptido es presentado en la superficie de células cancerosas, pero no en la superficie de células sanas”*, no corresponde a ninguna característica técnica esencial de la materia reclamada, sino por el contrario hace referencia a los resultados que se pretenden alcanzar con dicho péptido. En este punto, se le reitera al solicitante que la característica técnica esencial del péptido reivindicado es su estructura aminoácida caracterizada por la SEQ ID NO: 35 y la capacidad de este para reconocer y unirse al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), es dependiente totalmente de su estructura aminoácida. Aunado a lo anterior, se le aclara al solicitante que la mención a que el péptido es *“recombinante o sintético”* se refiere al modo de obtención de la molécula, pero no aporta ninguna característica técnica esencial estructural o funcional que permita distinguirlo del estado de la técnica. En consecuencia, la materia reclamada en la reivindicación independiente no es nueva a la luz de las enseñanzas de D3.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a que D3 no proporciona información sobre si el péptido reclamado se encuentra presentado en la superficie de células cancerosas, pero no en la superficie de células sanas, en donde manifestó que *“Por lo tanto, D3 no ofrece indicación alguna de que el péptido FPDNQRPAL haya llegado a existir, ni mucho menos divulga dicho péptido en forma sintética o recombinante. Es más, dado que el péptido FPDNQRPAL no se asila de alguna muestra en D3, dicho documento no ofrece sugerencia o divulgación alguna de que dicho péptido se pueda o no encontrar en la superficie de células sanas.*

Por lo tanto, la divulgación de D3 no es más que especulación, y no puede ser considerada como una divulgación habilitante. En este orden de ideas, D3 no puede ser considerado como un documento válido de arte previo para evaluar la materia reclamada y, en consecuencia, la novedad del péptido de la Reivindicación 1, y de todas las modalidades derivadas de dicho péptido que se reclaman en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, debe ser reconocida”.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar, que la sobrepresentación del péptido reclamado en la presente solicitud no puede ser considerado como un efecto técnico puesto que, no es una propiedad que resulte de alguna modificación o atributo incorporado a la molécula por el solicitante, sino que, corresponde a una situación que ocurre de manera natural resultado del procesamiento de las moléculas inmunogénicas en las células presentadoras de antígenos, tal y como lo refiere ampliamente el solicitante

Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

a través de las diferentes citas de los libros de texto básico en el campo de la inmunología incluidas en el memorial de respuesta; es decir que, dicha sobre-presentación ocurrirá de manera natural en cualquier línea celular cancerosa que exprese dicho péptido de interés y, lo resaltado como efecto técnico por el solicitante, obedece al descubrimiento de dicha expresión diferencial con relación a lo detectado en líneas celulares sanas. En este punto, vale la pena recordarle al solicitante, que en una afectación por novedad no son procedentes los argumentos de nivel inventivo y, mucho menos la referencia a los supuestos efectos técnicos resaltados por el solicitante para el péptido reclamado en la presente solicitud.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo de la presente solicitud, en donde manifestó que *“b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar en primer lugar que la Reivindicación 1 de la presente solicitud se encuentra dirigida 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, en donde dicho péptido es presentado en la superficie de células cancerosas, pero no en la superficie de células sanas, y en donde dicho péptido consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35.*

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito nuevamente realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (...).”

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que los argumentos por nivel inventivo para el péptido reclamado en la reivindicación 1 no son procedentes, en razón a que, como se ha mencionado a lo largo del presente Oficio, el péptido recombinante o sintético que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 reclamado no es nuevo a la luz de las enseñanzas de D3. No obstante, esta Oficina se permite manifestar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 3 a 9, 15 a 31 modificadas (Radicado N° NC2021/0007234 el 25 de octubre de 2022), que incluye la combinación de las enseñanzas de los documentos D3/D2, D2/D3 y D5/D3, tal y como se muestra en detalle en el numeral 7.2 del presente Oficio. En este sentido, D5 menciona un método para producir una vacuna anticancerígena que comprende: (a) identificar péptidos asociados a tumores (TUMAP) presentados por una muestra de tumor del paciente individual; (b) comparar los péptidos identificados en (a) con un archivo de péptidos como se describe anteriormente; y (c) seleccionar al menos un péptido del archivo que se correlacione con un péptido asociado a un tumor identificado en el paciente (Pág. 133, Párr. 4 – Pág. 134, Párr. 2).

Por otro lado, esta Oficina se permite reiterar, que contrarias a las afirmaciones del solicitante, las afectaciones por nivel inventivo para las diferentes modalidades de producto y proceso reclamadas la presente invención, son completamente pertinentes a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D3/D2, D2/D3, D4/D3 y D5/D3. En este sentido y, como se mencionó anteriormente, D3 divulga completamente las características técnicas esenciales estructurales del péptido reclamado. Con relación a D2, esta Oficina se permite aclarar, que dicha anterioridad resuelve el mismo problema técnico planteado en la presente solicitud, el cual hace referencia, al desarrollo de péptidos inmunoterapéuticos recombinantes o sintéticos para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (Pág. 1, Párr. 1 – Pág. 40, Párr. 8) los cuales permiten la producción de receptores de linfocitos T (TCRs) solubles reactivos con un complejo formado entre péptidos HLA y el MHC de clase I. Aunado a lo anterior, dicho arte previo divulga las metodologías básicas para que cualquier persona versada en la materia pueda producir linfocitos citotóxicos T (CTL) activados o células T cooperadoras (Th), que comprende



Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

poner en contacto linfocitos T *in vitro* con un antígeno cargado con moléculas MHC de clase I o II humanas durante un período de tiempo suficiente para activar dichos linfocitos T, siendo dicho antígeno un péptido inmunogénico seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID No. 1 a 65, 76 a 84 y 92 (Pág. 112, Reivs. 15 y 17). Además, se divulga un CTL o Th, producidos por el método descrito anteriormente, en el que dicha célula CTL o Th reconoce una célula que expresa de forma aberrante un péptido inmunogénico seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID No. 1 a 65, 76 a 84 y 92 (Pág. 112, Reiv. 18). Por otro lado, D2 divulga un gran número de péptidos HLA sintéticos, epítopes para linfocitos T, sobreexpresados en tumores cancerígenos en comparación con tejidos normales, los cuales demostraron, a diferencia, del péptido reivindicado, su inmunogenicidad *in vitro* al estimular reiteradamente linfocitos T CD8+ con células presentadoras de antígeno artificiales (aAPC), cargadas con complejos péptido/MHC y anticuerpo anti-CD28 (Pág. 71 a 73 – Tabla 5). Además, los péptidos sintéticos (epítopes para linfocitos T) caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, 47, 73 y 81, fueron capaces de unirse eficientemente al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), con un rendimiento de intercambio peptídico $\geq 75\%$ (++++), y estabilizar dichas moléculas receptoras de péptidos, previniendo la disociación de los complejos con MHC (Pág. 74 a 77 – Ejemplo 6, Tabla 6). A manera de ejemplo, D2 menciona los péptidos HLA sintéticos (epítopes para linfocitos T), inmunogénicos para el tratamiento y diagnóstico del cáncer, caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, 37, 42, 56 y 60, los cuales demostraron una inmunogenicidad *in vitro* significativa para péptidos de HLA clase I, 100% (++++). (Pág. 71 a 74 – Ejemplo 4, Tabla 5).

Con relación a D4 y D5, estos mencionan péptidos recombinantes o sintéticos (epítopes para linfocitos T) que podrían ser útiles en el diagnóstico y la inmunoterapia contra el cáncer y, las metodologías para producir una vacuna personalizada contra el cáncer o un agente terapéutico personalizado celular o basado en un compuesto para un individuo que comprende diferentes péptidos inmunogénicos asociados a tumores (TUMAB) presentados por una muestra tumoral (ver numeral 7.2). Así las cosas, esta Oficina advierte, que debido a que, el péptido sintético o recombinante reclamado en la presente solicitud, es conocido en el estado de la técnica, las diferentes modalidades de producto y de proceso reclamadas en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0007234 el 25 de octubre de 2022), son consideradas como alternativas, sin que por ello se produzca un verdadero salto cualitativo en la regla técnica que demuestre un efecto técnico inesperado a la luz de la combinación de las enseñanzas de las parejas documentales mencionadas anteriormente y, en consecuencia se considera que la presente invención carece de altura inventiva.

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.

Oficio N° **17759** de **31 de octubre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

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° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2021/0007234		Examen de patentabilidad							
		1°	-	2°	-	3°	X	Revoca	-
Solicitud Internacional No. PCT/EP2018/051952		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 26 de enero de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 27/01/2017				Prioridad X			Presentación		
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)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda		1 a 31							
Palabras clave utilizadas		IMMUNOGENIC PEPTIDE, ETS VARIANT TRANSCRIPTION FACTOR, ETV, FPDNQRPAL							
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	-	-			A		
	CO NC2019/0013484	12/01/2018	-	-			A		
	CO NC2019/0013485	12/01/2018	-	-			A		
	CO NC2019/0013486	12/01/2018	-	-			A		
ISA	WO03014151	20/02/2003	-	-			A		
EPO	WO2005017102	24/02/2005	-	-			A		
STN	WO2002083921	24/10/2002	-	-			A		
PatentLens	CA2443123	24/10/2002	-	-			A		
Google Patents	WO2015018805	12/02/2015	3 a 9, 15 a 24	(Pág. 111, Reiv. 5), (Pág. 56, Líneas 17-20), (Pág. 111, Reiv. 6), (Pág. 113, Rev. 29), (Pág. 67, líneas 4-9), (Pág. 112, Reiv. 15) (Pág. 71, Ej. 4, línea 43).			Y		
	US7641905	05/01/2010	SEQ ID 35 1 y 2 3 a 31	FPDNQRPAL (100%) (Pág. 413, Col 53, Líneas 43 y 55 a 67) (Pág. 413, Col. 54, líneas 5 a 9), (Pág. 454, Col. 135, US07641905-2010105-T00014, Tabla V – 185P3C3 HLA A1 9-mers Fila 48 ³)			X Y		
	WO2017009400	19/01/2017	10 a 14, 25 a 31	(Pág. 128, Reiv. 6), (Págs. 128 y 133, Reivs. 7, 8, 9, 11 y 38) (Pág. 128, Reiv. 12) (Pág. 129, Reiv. 13). (Pág. 133, Reivs. 38) (Pág. 130, Reiv. 18). (Pág. 130, Reiv. 21) (Pág. 132, Reiv. 27). (Pág. 94, líneas 26 a 28 y Pág. 95, líneas 1 y 2) (Pág. 97, líneas 1 a 27).			Y		
	WO2015063302	07/05/2015	25 a 31	Pág. 133, Párr. 4 - Pág. 134, Párr. 2 - Pág. 222, Reiv. 21 - Pág. 223, Reiv. 27.			Y		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(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									



Oficio N° 17759 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

“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: 29/10/2022	

