

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

Señores
SQZ BIOTECHNOLOGIES COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MÉTODOS PARA TRATAR LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VPH”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/021703

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de marzo de 2019.

PRIORIDADES:

US	62/641,988	12 de marzo de 2018.
US	62/794,517	18 de enero de 2019.
US	62/812,225	28 de febrero de 2019.

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

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 13 de abril de 2023 bajo el número NC2020/0012583, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de alternativas inmunoterapéuticas adoptivas que modulen la respuesta inmune, mejoren la actividad antitumoral y resulten en el tratamiento o prevención de cánceres asociados al virus del papiloma humano (VPH).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende células inmunes modificadas, en donde las células inmunes modificadas comprenden un antígeno de VPH y un adyuvante.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 13 de abril de 2023, bajo el radicado N° NC2020/0012583.

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 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° NC2020/0012583 el 13 de abril de 2023, se encuentra que el título de la solicitud presenta errores ortográficos y,

Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

además, no incluye todas las características de la invención, por lo cual se sugiere el siguiente título: “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE CÉLULAS INMUNES MODIFICADAS CON UN ANTÍGENO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y UN ADYUVANTE”.

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 1 no es clara porque, reclama una composición que se encuentra definida únicamente por uno de los elementos que la componen, es decir, la célula inmune modificada con un antígeno VPH. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales del objeto de la invención. Se sugiere al solicitante incluir en la reivindicación que la composición comprende células inmunes modificadas con un antígeno VPH y un adyuvante.
- Las reivindicaciones 4 a 9 no son claras porque, reclaman una composición en términos del proceso de modificación de la célula inmune que comprende la composición, lo cual no corresponde a las características técnicas del producto, sino a las características técnicas de un método para la obtención de la composición. Se sugiere al solicitante definir la composición reclamada únicamente a partir de las características técnicas esenciales estructurales de dicha composición.
- Las reivindicaciones 4 a 9 no son claras porque, incluyen la expresión “*constricción de deformación celular*”, la cual es ambigua e impide establecer el tipo de proceso al cual se refiere. Además, de acuerdo con el capítulo descriptivo, dicha expresión es empleada para referirse al proceso por el cual una célula experimenta una fuerza mecánica que provoca la perturbación de la membrana celular y permite el ingreso de una composición de interés al interior de la célula. Se sugiere al solicitante eliminar la expresión señalada de las reivindicaciones y definir a partir de sus características técnicas el objeto reclamado.
- Las reivindicaciones 11, 12, 13, 20 y 28 no son claras porque, incluyen los términos “y/o” y “uno o más”, los cuales son imprecisos y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o concretos.
- La reivindicación 12 no es clara porque, emplea la expresión “*múltiples compartimientos*”, la cual es ambigua y no permite establecer el tipo de estructura a la que se refiere. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones correspondientes.
- Las reivindicaciones 28 y 29 no son claras porque, reclaman una composición donde la célula modificada comprende además un agente, el cual está definido mediante características funcionales, sin definir el tipo de agente al cual se refiere. Se sugiere al solicitante, definir el agente adicional mediante sus características técnicas estructurales.

Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

- La reivindicación 49 no es clara porque, menciona “La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47-77”, sin embargo, el capítulo reivindicatorio contiene un total de 52 reivindicaciones. Se sugiere al solicitante ajustar la redacción de la reivindicación de modo que haya coherencia en la dependencia de la materia reclamada y la numeración de las reivindicaciones.

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

4.3. Descripción

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y con ocasión a la solicitud en estudio se encuentra que, el término “SQZ” encontrado en múltiples apartes del capítulo descriptivo, no es claro ni reconocido en el campo técnico. Además, dicho término parece corresponder a la tecnología de células SQZ, desarrollada y patentada por el solicitante. Se sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión.

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 una composición que comprende células inmunes modificadas con un antígeno de VPH, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento Wang, H., L., et al., *Archives of Gynecology and Obstetrics*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: Una composición que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH, donde este no es una proteína de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 1, donde el antígeno comprende un epítipo específico de HLA-A2. Adicionalmente, dicha composición comprende un adyuvante que comprende un CpG ODN (CpG oligodeoxinucleótido) y, además, comprende un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor (Reivindicaciones 1 y 4 a 52 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Una composición que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH, donde este no es una proteína de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 3, donde el antígeno comprende un epítipo específico de HLA-A2. Adicionalmente, dicha composición comprende un adyuvante que comprende un CpG ODN (CpG oligodeoxinucleótido) y, además, comprende un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor (Reivindicaciones 1 y 4 a 52 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Una composición que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH, donde este no es una proteína de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 18, donde el antígeno comprende un epítipo específico de HLA-A2. Adicionalmente, dicha composición comprende un adyuvante que comprende un CpG ODN (CpG oligodeoxinucleótido) y, además, comprende un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor (Reivindicaciones 2 y 4 a 52 parcialmente).

Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

Grupo inventivo 4: Una composición que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH, donde este no es una proteína de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 19, donde el antígeno comprende un epítipo específico de HLA-A2. Adicionalmente, dicha composición comprende un adyuvante que comprende un CpG ODN (CpG oligodeoxinucleótido) y, además, comprende un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor (Reivindicaciones 2 y 4 a 52 parcialmente).

Grupo inventivo 5: Una composición que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH, donde este no es una proteína de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 20, donde el antígeno comprende un epítipo específico de HLA-A2. Adicionalmente, dicha composición comprende un adyuvante que comprende un CpG ODN (CpG oligodeoxinucleótido) y, además, comprende un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor (Reivindicaciones 2 y 4 a 52 parcialmente).

Grupo inventivo 6: Una composición que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH, donde este no es una proteína de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 21, donde el antígeno comprende un epítipo específico de HLA-A2. Adicionalmente, dicha composición comprende un adyuvante que comprende un CpG ODN (CpG oligodeoxinucleótido) y, además, comprende un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor (Reivindicaciones 2 y 4 a 52 parcialmente).

Grupo inventivo 7: Una composición que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH, donde este no es una proteína de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 22, donde el antígeno comprende un epítipo específico de HLA-A2. Adicionalmente, dicha composición comprende un adyuvante que comprende un CpG ODN (CpG oligodeoxinucleótido) y, además, comprende un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor (Reivindicaciones 2 y 4 a 52 parcialmente).

Grupo inventivo 8: Una composición que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH, donde este no es una proteína de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 23, donde el antígeno comprende un epítipo específico de HLA-A2. Adicionalmente, dicha composición comprende un adyuvante que comprende un CpG ODN (CpG oligodeoxinucleótido) y, además, comprende un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor (Reivindicaciones 2 a 52 parcialmente).

Grupo inventivo 9: Una composición que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH, donde este no es una proteína de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 24, donde el antígeno comprende un epítipo específico de HLA-A2. Adicionalmente, dicha composición comprende un adyuvante que comprende un CpG ODN (CpG oligodeoxinucleótido) y, además, comprende un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor (Reivindicaciones 2 y 4 a 52 parcialmente).

Grupo inventivo 10: Una composición que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH, donde este no es una proteína de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 25, donde el antígeno comprende un epítipo específico de HLA-A2. Adicionalmente, dicha composición comprende un adyuvante que comprende un CpG ODN (CpG oligodeoxinucleótido) y, además, comprende un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor (Reivindicaciones 2 y 4 a 52 parcialmente).

Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

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 12 de marzo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Wang, H., L., et al., Archives of Gynecology and Obstetrics.	" <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> evaluations of human papillomavirus type 16 (HPV16)-derived peptide-loaded dendritic cells (DCs) with a CpG oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) adjuvant as tumor vaccines for immunotherapy of cervical cancer"	03 de Agosto de 2013
D3	US2011293651	"HPV E6 protein T cell epitopes and uses thereof"	01 de diciembre de 2011

D1¹ divulga una composición que comprende células dendríticas cargadas con un polipéptido VPH-16-E7⁴⁹⁻⁵⁷ de la proteína VPH-16-E7 con un adyuvante CpG-ODN2006 para evaluar la actividad antitumoral de dicha composición *in vivo* e *in vitro* (Pág. 156, Col. Izq., Párr. [3]).

D3² divulga un método para determinar el patrón de epítomos inmunodominantes de células T en la proteína E6 del virus del papiloma humano y su posterior caracterización en términos de su secuencia de aminoácidos y restricción del antígeno leucocitario humano (HLA). Estos epítomos se identifican en función de su capacidad para inducir respuestas específicas de células T y, por lo tanto, son importantes como fuentes de antígenos para inmunoterapias destinadas al tratamiento de cánceres cervicales y otros. Además, la invención contempla el uso de péptidos de la proteína E6 del virus del papiloma humano como método de diagnóstico para predecir la probabilidad de desarrollar neoplasias cervicales persistentes en un individuo (resumen).

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

¹Wang H. L., et al. (2014). *In vitro* and *in vivo* evaluations of human papillomavirus type 16 (HPV16)-derived peptide-loaded dendritic cells (DCs) with a CpG oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) adjuvant as tumor vaccines for immunotherapy of cervical cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Vol. 289, No. 1, Págs. 155 – 162. Recuperado desde: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-2938-1>

²<https://patents.google.com/patent/US20110293651A1/en?q=US2011293651>

Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

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 (NC2020/0012583 del 13 de abril de 2023) se refiere a: *“Una composición que comprende células inmunes modificadas, en donde las células inmunes modificadas comprenden un antígeno de VPH, en donde el antígeno de VPH no es una proteína de longitud completa y comprende la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO: 1”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Una composición que comprende células inmunes modificadas,	Composición en solución salina de células dendríticas modificadas (Pág. 156, Col. Der., Párr. [2], Líneas 5 a 8).	Composición inmunogénica que comprende uno o más péptidos sintéticos derivados de la proteína E6 del VPH 16 (Pág. 26, Reiv. 1; Pág. 4, Párr. [0037], Tabla 1)
en donde las células inmunes modificadas comprenden un antígeno de VPH que comprende la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO: 1.	en donde las células dendríticas están cargadas con un polipéptido VPH-16-E7 (Pág. 156, Col. Der., Párr. [2], Líneas 5 a 8).	Epítipo de la SEQ ID NO: 20 (TIHDIILECV) de células T CD8 contenido en punto caliente de la proteína E6 (E6 ₂₉₋₃₈) del VPH 16 (Pág. 5, Tabla 5).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición en solución salina de células dendríticas modificadas, en donde las células dendríticas están cargadas con un polipéptido VPH-16-E7 y, además las células pueden estar cargadas con un adyuvante CpG-ODN2006 (Pág. 156, Col. Der., Párr. [2], Líneas 5 a 8; Pág. 156, Col. Izq., Párr. [3]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en que las células inmunes de la composición de la solicitud están modificadas con un antígeno de VPH que comprende la SEQ ID NO: 1.

No se evidencia que el incluir específicamente el antígeno VPH de SEQ ID NO: 1 en las células inmunes proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, cargar células dendríticas con un antígeno derivado de las oncoproteínas E6 y E7 del serotipo 16 del VPH para producir una composición que muestre actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* en cáncer, sin mostrar toxicidad para las células normales, ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 155, Resumen, Col. Izq., Párr. [2]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, D3 ya divulga para la proteína E6 del virus del papiloma humano (VPH 16), secuencias de aminoácidos mínimas y óptimas y las moléculas correspondientes que restringen el antígeno leucocitario humano (HLA) de los epítipos dominantes de células T CD8 dentro de esas regiones (Pág. 4, Párr. [0037]). En particular, se describe el epítipo de células T CD8 que comprende la SEQ ID NO: 20 (TIHDIILECV), el cual se encuentra contenido en punto caliente de la proteína E6 (E6₂₉₋₃₈) del VPH 16 (Pág. 5, Tabla 5). Dicho epítipo presenta 100% de identidad y cobertura con el antígeno VPH de la SEQ



Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

ID NO: 1 que modifica la célula inmune de la composición de la solicitud, como se evidencia en el alineamiento No. 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

NC20200012583_SEQ_1	TIHDIILECV	10
US2011293651_SEQ_20	TIHDIILECV	10

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: NC20200012583_SEQ_1	100.00	100.00
2: US2011293651_SEQ_20	100.00	100.00

Alineamiento No. 1: Entre el antígeno VPH de la SEQ ID NO: 1 que modifica la célula inmune de la composición reclamada en la solicitud, y el epítipo (VPH-16-E6₂₉₋₃₈) de células T CD8 que comprende la SEQ ID NO: 20 (TIHDIILECV) divulgado en D3.

Además, D3 describe que, el epítipo de células T está restringido por varias moléculas del Complejo de Histocompatibilidad clase I (MHC-I) principal del Antígeno Leucocitario Humano (HLA-A2) (Pág. 13, Párr. [0094]; Pág. 5, Tabla 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear el epítipo de células T CD8 (TIHDIILECV) divulgado en D3, para modificar las células inmunes de la composición del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que, las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y sangre del cordón umbilical se aislaron mediante centrifugación de densidad con Ficoll-Hypaque a partir de sangre periférica y sangre del cordón umbilical heparinizada obtenida de voluntarios sanos. Las células mononucleares de sangre periférica y sangre del cordón umbilical (5×10^6 /ml) se suspendieron en medio RPMI-1640 y se sembraron en placas de cultivo de 6 pocillos. Después de incubar durante 2 horas a 37°C, se eliminaron las células no adherentes y las células adherentes se cultivaron durante tres días adicionales a 37°C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO₂ en medio RPMI-1640 suplementado con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano recombinante e interleucina-4 humana recombinante (250 U/ml). En el cuarto día, se agregaron varios antígenos derivados de HPV16 E7, incluyendo la proteína HPV16E7 (10 µg/ml) y el polipéptido HPV16E7₄₉₋₅₇ (10 µg/ml), a los cultivos de Células Dendríticas (CD). También se agregó el adyuvante inmunológico CpG-ODN2006 (10 µg/ml). En el sexto día, se agregó rhTNF-α (10 ng/ml) para inducir la maduración de las CDs (Pág. 156, Col. Izq., Párr. [5], Col. Der., Párr. [1]).

Asimismo, D1 describe que las células dendríticas cargadas con antígeno estimulan la proliferación de células T alogénicas, mediante un ensayo de reacción linfocitaria mixta (MLR), y se calculó los valores de índice de estimulación (SI), los valores de SI de las DCs cargadas con antígeno fueron más altos que los de las DCs no cargadas. A una relación de 1:10 (es decir, estimulador:respondedor (DC:célula T)), las DCs cargadas con antígeno muestran índices de estimulación significativamente más altos que las DCs no cargadas (Pág. 158, Col. Der., Párr. [1], Fig. 3a y 3b).

Finalmente, D1 muestra que los CTLs activados por las DCs cargadas con antígeno, especialmente por las DCs cargadas con la combinación de polipéptido HPV16E7 y CpG-ODN2006, mostraron una citotoxicidad evidente hacia todas las células cancerosas probadas (Pág. 159, Col. Izq. Párr. [2], Líneas 1 a 5).

Las reivindicaciones dependientes 4 a 52 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Wang, H., L., et al., Archives of Gynecology and Obstetrics.	1, 4 a 52	Nivel inventivo
D3	US2011293651	1, 4 a 52	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la modificación del título de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“La solicitante acepta modificar el título de la presente invención a: “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE CÉLULAS INMUNES MODIFICADAS CON UN ANTIGENO DE VPH”, que refleja la materia reclamada en la descripción y las reivindicaciones modificadas”*

Al respecto, esta Oficina aclara que, no se acepta la modificación debido a que, presenta errores ortográficos y, además, no incluye todas las características de la invención, por lo cual se sugiere el siguiente título: *“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE CÉLULAS INMUNES MODIFICADAS CON UN ANTÍGENO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y UN ADYUVANTE”*.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la modificación del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(…) La nueva reivindicación independiente 1 (modificación de la anterior reivindicación 27) define de forma clara los componentes de la composición, así como la identidad de las secuencias del antígeno de VPH que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3 (…)*

(…) En respuesta al comentario de la Examinadora sobre el uso de términos imprecisos como: “al menos un 90 % de similitud”, “aproximadamente” en las reivindicaciones 1, 4, 5, 12, 24, 27, 30-32, 39-41, 51 y 52, la solicitante elimina los términos objetados de las reivindicaciones 27, 31, 32, 51 y 52 (ahora 1, 6, 7, 23 y 24) (…)

(…) La sociedad solicitante agradece el comentario de la Examinadora sobre la aparición de dependencias a reivindicaciones inexistentes en las reivindicaciones 2, 5 y 92, e indica que, al eliminar las reivindicaciones objetadas en esta respuesta, esta objeción es superada (…)

(…) En respuesta al comentario de la Examinadora respecto a la forma de definición de la composición mediante pasos para la obtención de las células inmunes modificadas, la solicitante indica que esta objeción 3 es superada con los cambios realizados en el numeral 3.2 del presente documento, ya que las reivindicaciones 29 - 34 (ahora 4 - 9) dependen directamente de la nueva reivindicación 1 que define claramente la composición mediante sus componentes. Además, la forma específica de administración del antígeno del VPH en las células inmunitarias de entrada, como se indica en la actual reivindicación 4, es un aspecto importante en la producción de las células inmunes modificadas de la composición reclamada (…)

(…) En respuesta al comentario de la Examinadora respecto a la forma de definición de la composición por la manera en que están distribuidos el antígeno y/ el adyuvante dentro o fuera de la célula, la solicitante indica que esta objeción es superada con los cambios realizados en el numeral 3.2. del presente escrito, ya que las reivindicaciones 36-38

Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

(ahora 11-13) dependen directamente de la nueva reivindicación 1, que define claramente la composición mediante sus componentes. Además, la distribución del antígeno y/o adyuvante dentro o fuera de las células inmunes modificadas, como se indica en las actuales reivindicaciones 11 a 13, es un aspecto importante en la producción de las células inmunes modificadas de la composición reclamada. Tales características están sustentadas en la descripción (página 85, líneas 19-27, página 29 líneas 1-5 y Ejemplos 12 y 18) (...)

(...) Se presenta pago por modificación de reivindicaciones en trámite. No se presenta pago de reivindicación adicional, porque el número de reivindicaciones disminuyó.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2020/0012583 de 13 de abril de 2023, cumplen con lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión 486 y no amplían la materia originalmente divulgada. Sin embargo, pese a las modificaciones realizadas por el solicitante, las objeciones por Artículo 30 de la Decisión 486 persisten, en razón que, la actual reivindicación 1 no es clara porque, la composición allí reclamada, solo se encuentra definida únicamente por uno de los elementos que la componen, es decir, la célula inmune modificada con un antígeno VPH; no obstante, de acuerdo con el capítulo descriptivo, la composición reclamada comprende células inmunes modificadas intracelularmente con un antígeno VPH y un adyuvante (Pág. 4, Líneas 1 a 4). En este punto es importante recalcar que, una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales del objeto de la invención.

Ahora bien, para el caso de las actuales reivindicaciones 4 a 9, la objeción por falta de claridad relacionada con la definición de la composición reclamada en términos de un proceso de obtención se mantiene, en razón que, dicha definición corresponde a las características técnicas de un método y no de un producto y, dado que, las reivindicaciones de producto definidas en términos de un proceso de fabricación son admisibles solamente si los productos como tales cumplen los requisitos de patentabilidad, es decir, cuando entre otras cosas son nuevos e inventivos y cuando no se pueden definir por sus características estructurales, por lo tanto, no es aceptable dicha caracterización. Además, las reivindicaciones señaladas incluyen la expresión “*constricción de deformación celular*”, la cual es ambigua e impide establecer el tipo de proceso al cual se refiere, y teniendo en cuenta que, conforme a la descripción dicha expresión es empleada para referirse al proceso por el cual una célula experimenta una fuerza mecánica que provoca la perturbación de la membrana celular y permite el ingreso de una composición de interés al interior de la célula, no es admisible dicha expresión.

Por su parte, las actuales reivindicaciones 11, 12, 13, 20 y 28 persisten en la falta de claridad, dado que, incluyen términos ambiguos e imprecisos, que no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Asimismo, las reivindicaciones 28 y 29 no son claras porque, el agente adicional a la composición reclamada se encuentra definido mediante características funcionales, sin definir el tipo de agente al cual se refiere.

Finalmente, la reivindicación 49 incluye la mención “*La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47-77*”, sin embargo, el capítulo reivindicatorio modificado contiene un total de 52 reivindicaciones, por lo que, los errores de dependencia persisten. En consecuencia, las objeciones por artículo 30 se mantienen sobre el capítulo reivindicatorio modificado bajo el radicado N° NC2020/0012583 de 13 de abril de 2023.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de unidad de invención de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: “*En respuesta a la objeción*

Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

de la Examinadora respecto a que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención debido a que se refiere a 3 grupos inventivos, la solicitante limita la solicitud a una sola invención e indica que todas las reivindicaciones actuales 1 a 52 (anteriores 27 a 82 y 85) se encuentran dentro del Grupo inventivo 2 caracterizado por la Examinadora. Ya que este grupo inventivo es diferente del estudiado por la Examinadora, se realiza el pago del examen de patentabilidad”.

Al respecto, esta Oficina aclara que, pese a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio bajo el radicado N° NC2020/0012583 el 13 de abril de 2023, las objeciones por falta de unidad de invención se mantienen, en razón que, las reivindicaciones reclaman más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos comunes a todas las invenciones; dado que, tienen como objeto 10 composiciones que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH y un adyuvante, y dicho concepto ya es conocido en el estado de la técnica, particularmente en el documento Wang, H., L., et al., *Archives of Gynecology and Obstetrics*¹. En consecuencia, como se menciona en el numeral 5 del presente oficio, se objeta por Artículo 25 el capítulo reivindicatorio modificado y, por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad se realizó para el grupo inventivo 1, que corresponde a una composición que comprende células inmunes modificadas que comprenden un antígeno de VPH, donde este no es una proteína de longitud completa que comprende una secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 1, donde el antígeno comprende un epítipo específico de HLA-A2; además, la composición comprende un adyuvante que comprende un CpG ODN (CpG oligodeoxinucleótido) y, asimismo, comprende un agente que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de Nivel Inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“la solicitante limitó la presente solicitud a las reivindicaciones anteriores 27 a 62. Las secuencias reclamadas en la actual reivindicación 1 corresponden a los residuos de aminoácidos 29-38 de la proteína HPV16 E6 (SEQ ID NO: 1), y a los residuos de aminoácidos 11-20 de la proteína HPV16 E7 (o SEQ ID NO: 3). Ni D1 ni D2 divulgan específicamente antígenos del VPH que se relacionen con lo reclamado en la actual reivindicación 1. Por ejemplo, D1, en el mejor de los casos, divulga el uso de la proteína HPV16 E7 completa o del fragmento peptídico HPV16E749-57 (es decir, correspondiente a los residuos de aminoácidos 49-57 de la proteína HPV16 E7). Del mismo modo, D2 divulga, en el mejor de los casos, una variante de la proteína HPV16 E6 en la que se suprimen los residuos de aminoácidos 31-36 (IHDIL) (Resumen). Por lo tanto, un experto en la materia que leyera D1 y D2 (solos o en combinación) no habría tenido ninguna razón para llegar a la actual reivindicación 1 con una expectativa razonable de éxito.*

5.3. Además, las enseñanzas de la presente solicitud son suficiente para que un experto pueda reconocer que el antígeno del VPH de la reivindicación actual 1 es capaz de inducir potentes respuestas inmunes específicas del VPH, particularmente cuando se usa en combinación con el método de administración mediado por constricción recitado (Ejemplos 1-6, 10-14 y 18).

5.4. Teniendo en cuenta lo anterior, ninguna de las referencias citadas, por sí sola o en combinación, divulga todas las características de la reivindicación 1 actual y por consiguiente es tanto novedosa como inventiva. Y, debido a que las actuales reivindicaciones 2-52 dependen de la actual reivindicación 1, estas reivindicaciones también son novedosas e inventivas.

Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

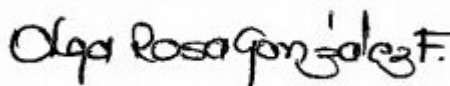
6. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, las objeciones por falta de nivel inventivo se mantienen, dado que, tal y como se encuentra definida la materia reclamada en las reivindicaciones 1 y 4 a 52 en el capítulo reivindicatorio modificado radicado bajo el N° NC2020/0012583 el 13 de abril de 2023, se evidencia que, de acuerdo con la información obtenida en el estado de la técnica, la persona normalmente versada en la materia habría podido llegar al objeto de la invención. Dado que, el documento D1, que continúa siendo una anterioridad válida en el estado de la técnica, ya divulga una composición en solución salina de células dendríticas modificadas, en donde las células dendríticas están cargadas con un polipéptido VPH-16-E7 y, además las células pueden estar cargadas con un adyuvante CpG-ODN2006 (Pág. 156, Col. Der., Párr. [2], Líneas 5 a 8; Pág. 156, Col. Izq., Párr. [3]), donde dicha composición muestra actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* en cáncer, sin mostrar toxicidad para las células normales (Pág. 155, Resumen, Col. Izq., Párr. [2]). Ahora bien, para el presente Oficio, se presenta un nuevo documento denominado D3, que divulga un epítipo de células T CD8 que comprende la SEQ ID NO: 20 (TIHDIILECV), el cual se encuentra contenido en punto caliente de la proteína E6 (E6₂₉₋₃₈) del VPH 16 (Pág. 5, Tabla 5). Dicho epítipo presenta 100% de identidad y cobertura con el antígeno VPH de la SEQ ID NO: 1 que modifica la célula inmune de la composición de la solicitud, como se evidencia en el alineamiento No. 1. Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear el epítipo de células T CD8 (TIHDIILECV) de D3, para modificar las células inmunes de la composición de D1, y así llegar al objeto de la invención. En consecuencia, en vista de la combinación de los documentos D1 y D3 la materia reivindicada en el actual capítulo reivindicatorio se considera obvia.

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad					
NC2020/0012583		1°		2°	X	3°	Revoca
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)					
PCT/US2019/021703		11 de marzo de 2019					
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación	
12 de marzo de 2018				X			
Solicitante							
SQZ BIOTECHNOLOGIES COMPANY							
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:							
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	2 y 3 completamente y 4 a 52 parcialmente

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 y 4 a 52
Palabras clave utilizadas	Human Papilloma Virus (HPV), E6 and E7 proteins, VPH16-E6, VPH16-E7, HPV antigens, modified immune cell, adjuvant, CpG oligodeoxynucleotide (CpG-ODN), SEQ ID NO: 1 (TIHDIILECV), HLA-A2 epitope.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/12, C07K 14/025, A61P 31/20

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⁾
ISA	Wang H. L., et al.	03/08/2013	1 y 4 a 52	Pág. 156, Col. Der., Párr. [2], Líneas 5 a 8; Pág. 156, Col. Der., Párr. [2], Líneas 5 a 8; Pág. 156, Col. Izq., Párr. [3]; Pág. 155, Resumen, Col. Izq., Párr. [2]; Pág. 156, Col. Izq., Párr. [5], Col. Der., Párr. [1]; Pág. 158, Col. Der., Párr. [1], Fig. 3a y 3b; Pág. 159, Col. Izq. Párr. [2], Líneas 1 a 5.	Y
	Chen, X-Z, et al.	04/07/2009	-	-	A
	Verma, R. R., et al.	01/11/2013	-	-	A
	Indrova, M., et al.	01/01/2004	-	-	A
JPO	JP2017533702	16/11/2017	-	-	A
	JP2010530362	09/09/2010	-	-	A
	JP2012526853	01/11/2012	-	-	A
	WO2017123663	20/07/2017	-	-	A
The Lens	US20070014810	18/01/2007	-	-	A
	US20130017253	17/01/2013	-	-	A
	US2006/0182763	17/08/2006	-	-	A
	US2009/0136531	28/05/2009	-	-	A
Immune Epitope Database &Tools (IEDB)	Floe, A., et al.	31/05/2017	-	-	A
	Draper, L. M., et al.	30/09/2015	-	-	A
	Thomas, K. J., et al.	09/04/2008	-	-	A
STN	US2011293651	01/12/2011	1 y 4 a 52	Pág. 26, Reiv. 1; Pág. 4, Párr. [0037], Tabla 1; Pág. 5, Tabla 5; Pág. 13, Párr. [0094].	Y
NCBI	Kim, T-G, et al.	16/04/2004	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Wang H. L., et al. (2014). <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> evaluations of human papillomavirus type 16 (HPV16)-derived peptide-loaded dendritic cells (DCs) with a CpG oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) adjuvant as tumor vaccines for immunotherapy of cervical cancer. <i>Archives of Gynecology and Obstetrics</i> . Vol. 289, No. 1, Págs. 155 – 162. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1007/s00404-013-2938-1 Chen, X-Z, et al. (2009). Toll like receptor agonists augment HPV 11 E7-specific T cell responses by modulating monocyte-derived dendritic cells. <i>Archives of Dermatological Research</i> . Vol. 302, No. 1, Págs. 57 – 65. Recuperado desde: https://doi.org/10.1007/s00403-009-0976-0					



Oficio N° 12535 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012583

	Verma, R. R., <i>et al.</i> (2013). E6 protein of human papillomavirus 16 (HPV16) expressed in Escherichia coli sans a stretch of hydrophobic amino acids, enables purification of GST-[Delta]E6 in the soluble form and retains the binding ability to p53. <i>Protein Expression and Purification</i>. Vol. 92, No. 1, Págs. 41 – 47 Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1016/j.pep.2013.08.010 Indrova, M., <i>et al.</i> (2004). Immunogenicity of Dendritic Cell-Based HPV16 E6/E7 Peptide Vaccines: CTL Activation and Protective Effects. <i>Folia Biologica (Praha)</i>. Vol. 50, No. 6, Págs 184 – 193. Recuperado desde: https://fb.cuni.cz/file/5968/fb2004a0027.pdf Kim, T-G., <i>et al.</i> (2004). CpG-ODN-stimulated dendritic cells act as a potent adjuvant for E7 protein delivery to induce antigen-specific antitumour immunity in a HPV 16 E7-associated animal tumour model. <i>Immunology</i>. Vol. 112, No. 1, Págs. 117 – 125. Recuperado desde: 10.1111/j.1365-2567.2004.01851.x Floe, A., <i>et al.</i> (2017). Development of an epitope panel for consistent identification of antigen-specific T-cells in humans. <i>Immunology</i>. Vol. 152, No. 2, Págs.298-307. Recuperado desde: https://doi.org/10.1111/imm.12769 Draper, L. M., <i>et al.</i> (2015). Targeting of HPV-16+ Epithelial Cancer Cells by TCR Gene Engineered T Cells Directed against E6. <i>Clinical Cancer Research</i>. Vol. 21, No. 19, Págs. 4431-4439. Recuperado desde: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3341 Thomas, K. J., <i>et al.</i> (2008). HPV16 E6₂₉₋₃₈-specific T cells kill cervical carcinoma cells despite partial evasion of T-cell effector function. <i>International Journal of Cancer</i>. Vol. 122, No. 12, Págs. 2791-2799. Recuperado desde: https://doi.org/10.1002/ijc.23475
(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: (11/07/2023)	

