

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

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”

NÚMERO 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 el 13 de marzo de 2023 bajo el número NC2021/0007234, 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 diagnóstico, 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, y porque consiste en la SEQ ID NO: 108; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 13 de marzo de 2023 bajo el número NC2021/0007234.

5. No es una invención

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

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

“No se consideran invenciones:

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

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de la reivindicación 11 no se considera una invención, de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486, toda vez que, se refiere a un linfocito T activado, que consiste en una línea celular que comprende linfocitos T CD8+ estimulados *in vitro* con el péptido recombinante o sintético que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, el cual en ausencia de características técnicas estructurales que permitan su diferenciación con un linfocito T natural, abarcaría material tal cual como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado. Por consiguiente, la materia reclamada no es una invención de acuerdo con el artículo citado.

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de la reivindicación 12 no se considera una invención, de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486, toda vez que, se refiere a un linfocito 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: 108, el cual en ausencia de características técnicas estructurales que permitan su diferenciación con un linfocito T natural, abarcaría material tal cual como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado. Por consiguiente, la materia reclamada no es una invención de acuerdo con el artículo citado.

Debido a lo anterior, esta oficina determina que el objeto de la reivindicación 16 no se considera una invención, de acuerdo con el art. 15 D 486, toda vez que, hace referencia a un receptor de linfocito T (TCR) unido a membrana, reactivo con un ligando de HLA que consiste la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108. Adicionalmente, dicho TCR no se encuentra definido a partir de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir indicando la secuencia de polinucleótidos o de aminoácidos recombinante (Con su respectivo SEQ ID No.) que lo caracteriza. En este sentido, cabe resaltar que tal y como se encuentra enunciada la reivindicación, esta podría abarcar un sin número de moléculas que aún no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante, incluyendo cualquier receptor de linfocito T (TCR) asociado a la membrana celular de linfocitos T CD4+ y/o CD8+ existentes en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, los cuales pueden ser activados por moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con un antígeno, que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada. Por lo tanto, el objeto reclamado corresponde a una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el artículo citado

6. De la solicitud de patente

6.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "PÉPTIDO SINTÉTICO O RECOMBINANTE DERIVADO DE LA PROTEÍNA PRAME PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE OVARIO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER".

6.2. 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:

- El capítulo reivindicatorio no es conciso porque reclama un excesivo número de reivindicaciones independientes de producto y de proceso con una excesiva complejidad para el examinador, que genera que terceros no puedan ver claramente cuál es el alcance de estas. Se le sugiere al solicitante modificar el pliego reivindicatorio y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las modalidades preferidas de la invención desarrolladas en la presente solicitud.
- La reivindicación 13 y 14 no presentan sustento en la descripción para 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: 108. 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, "(...) *que reconoce específicamente un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, o el péptido que de acuerdo que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula del MHC (...)*", 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: 108. 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.

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

- Las reivindicaciones 21 a 24 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo 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: 108; o un receptor de linfocitos T, soluble o unido a membrana, o un fragmento del mismo, que reacciona ante un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, o el péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula del MHC. Sin embargo, la solicitud no ha explorado moléculas de unión recombinantes del tipo anticuerpo o TCRs que reconozcan la secuencia señalada y, por lo tanto, tampoco se han explorado composiciones que las comprendan. 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.
- Las reivindicaciones 25 a 34 no son claras ni presentan sustento en la descripción 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 un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 en solución o en forma liofilizada; y (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada”; “(...) (a) una composición farmacéutica que contiene un péptido o la sal farmacéuticamente aceptable de péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, en solución o en forma liofilizada; y (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada”; “(...) (a) una composición farmacéutica que contiene un ácido nucleico recombinante o un vector de expresión recombinante de acuerdo a la Reivindicación 7, 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 y eliminar las reivindicaciones que se refieran a productos que no han sido explorados en la solicitud.
- Las reivindicaciones 25 a 30, 32 y 33 no son concisas porque reclaman un kit en un excesivo número de reivindicaciones independientes y dependientes. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades se sugiere presentarlas en la forma de reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 35 y 36 no presentan sustento en la descripción que permitan reclamar 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 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

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

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: 108 en las células de la muestra de tejido del individuo, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T reconoce específicamente (i) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos acorde con la SEQ ID NO: 108, o (ii) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos acorde con la SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula del MHC. 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.

6.3. Descripción

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

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(...) e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes (...)”

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: (i) 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: 108, 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; (ii) una composición farmacéutica que comprende al menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 15 y un receptor de linfocitos T soluble de acuerdo con la Reivindicación 16, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente y/o estabilizador farmacéuticamente aceptable; (iii) un kit que comprende: (a) una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo recombinante de acuerdo a la Reivindicación 15, en solución o en forma liofilizada; y (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada; (iv) un kit que comprende: (a) una composición farmacéutica que contiene un receptor de linfocitos T de acuerdo a la Reivindicación 16, en solución o en forma liofilizada; y (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada; (v) un kit que comprende: (a) una composición farmacéutica que contiene una línea celular de linfocitos T de acuerdo a la Reivindicación 12, en solución o en forma liofilizada; y (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada; (vi) 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 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

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

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: 108 en las células de la muestra de tejido del individuo, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T reconoce específicamente (1) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos acorde con la SEQ ID NO: 108, o (2) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos acorde con la SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula del MHC; (vii) 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, en donde dicho archivo de péptidos comprende un péptido que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 108; c) seleccionar un péptido del archivo de péptidos para su inclusión en el producto farmacéutico contra el cáncer, si coincide 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: 108; y d) fabricar y/o formular el producto farmacéutico anticáncer basado en el péptido del archivo seleccionado en el paso c); y (viii) un anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, o un fragmento del mismo, que reconoce específicamente un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, o el péptido que de acuerdo que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula del 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 de los mismos.

7. 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
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
D6	Bassani-Sternberg M. et al., <i>Nature communications</i>	“Direct identification of clinically relevant neoepitopes presented on native human melanoma tissue by mass spectrometry”	21 de noviembre de 2016

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

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).

D4² divulga péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y células empleadas en métodos inmunoterapéuticos contra el cáncer, particularmente péptidos epítomos de células T que pueden ser componentes activos de composiciones farmacéuticas y vacunas que estimulan respuestas antitumorales (Pág. 1, Líneas 3 a 6).

D5³ divulga péptidos, ácidos nucleicos y células para uso en métodos inmunoterapéuticos. En particular, la presente invención se refiere a la inmunoterapia del cáncer (Resumen).

D6⁴ divulga una profundidad sin precedentes del ligandoma derivado de tumores que alberga un amplio espectro de antígenos atractivos asociados a tumores. Se descubrieron neoantígenos específicos de tumores en pacientes seleccionados validados por la prueba de respuestas inmunes antitumorales específicas de neoantígenos derivadas de pacientes potentes. Los resultados demostraron que la espectrometría de masas (EM) de alta sensibilidad es una poderosa herramienta para identificar neoantígenos de gran relevancia para el desarrollo y optimización de inmunoterapias personalizadas en pacientes con cáncer (Resumen).

8. Examen de Patentabilidad

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

8.1. Aplicación industrial

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 19 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios"

La materia reclamada en las reivindicaciones 13 y 14 carece de aplicación industrial porque se refiere a 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: 108, 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. En este punto se le aclara al solicitante que según el capítulo descriptivo dicha metodología no se realiza de manera *in vitro*, sino que, por el contrario, se lleva a cabo directamente en un paciente. Al respecto la descripción afirma explícitamente que: *"La presente invención se refiere, además, a un método para destruir*

¹<https://patents.google.com/patent/WO2015018805A1/en?q=WO2015018805>

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

³<https://patents.google.com/patent/WO2015063302A2/en?q=WO2015063302>

⁴Bassani-Sternberg M. *et al.*, 2016. Direct identification of clinically relevant neoepitopes presented on native human melanoma tissue by mass spectrometry. *Nature communications*, Vol. 7:13404. Pags. 1 a 16. Recuperado desde: <https://www.nature.com/articles/ncomms13404>.

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

*células diana en un paciente cuyas células diana expresan de forma aberrante un polipéptido que comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos conformes a la presente invención, comprendiendo el método la administración al paciente de un número eficaz de linfocitos T producidos conforme a la presente invención” (Pág. 46, Párr. 4 – Pág. 148, Párr. 6); “Los linfocitos T son útiles en un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresen de forma aberrante un polipéptido que comprenda una secuencia de aminoácidos de la invención y al cual se le administre un número eficaz de linfocitos T activados. Los linfocitos T que se le administren pueden proceder del mismo paciente y ser activados del modo antes descrito, es decir, ser linfocitos T autólogos. Otra alternativa consiste en que los linfocitos T no sean del paciente y procedan de otro individuo. Por supuesto, es preferible que dicho individuo esté sano. Por «individuo sano» los inventores entienden un individuo que goce de buen estado de salud general, preferentemente paciente y procedan de otro individuo. Por supuesto, es preferible que dicho individuo esté sano”. (Pág. 159, Párr. 5). En este orden de ideas, ¿cuál sería la utilidad de un método *in vitro* para destruir células cancerosas, si lo que se busca, según se evidencia en la descripción, es la implementación de un método de tratamiento para un sujeto que padece de cáncer? Considerando lo anterior, es evidente que, la materia reclamada, no puede ser considerada como un acto industrial, dado que, por razones de política pública no se desea que un médico o cirujano (o una empresa del sector de prestaciones de salud) pueda, mediante una patente de invención, impedir que otros médicos usen y apliquen los mismos métodos terapéuticos, quirúrgicos y de diagnóstico. Por lo tanto, no es claro que el objeto de la invención pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria o actividad productiva y, por consiguiente, se considera que la materia reclamada no es susceptible de aplicación industrial de acuerdo con el artículo citado.*

8.2. 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 del 13 de marzo de 2023) refiere a: “Un péptido sintético o recombinante, que tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, y consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D6
Un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 108 (VLYPVPLESY)	Péptido derivado de un antígeno asociado a tumor (TAA) que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D6 menciona ligandos peptídicos derivados de antígenos asociados a tumores. En este sentido, se divulga un análisis profundo del ligandoma, en donde se identificaron una gran cantidad de ligandos peptídicos nuevos y conocidos derivados de antígenos de cáncer de testículo y de antígenos de diferenciación asociados a melanocitos (Fig. 2; Datos complementarios 3). Se detectaron el mayor número de ligandos peptídicos derivados de TAA para el conocido antígeno PMEL asociado al melanoma (gp100), (64 ligandos HLA I y 46 HLA II), algunos de los cuales obtuvieron

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

puntuaciones de unión a diferentes alotipos HLA detectados en ambas clases. Muestras de peptidoma I y II. En realizaciones particulares D6 divulga el péptido derivado de la proteína PRAME que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3), el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido de SEQ ID NO. 108 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_108      VLYPVPLESY  10
Péptido_D6         VLYPVPLESY  10
                    *****
```

Alineamiento N° 1: Entre el péptido SEQ ID NO: 108 de la solicitud y el péptido VLYPVPLESY divulgado en D6.

8.3. 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 2 (NC2021/0007234 del 13 de marzo de 2023) refiere a: *“El péptido sintético o recombinante de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde 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. 2 modalidad de Reiv. 1)	D6	D2
Un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 108 (VLYPVPLESY) que incluye enlaces no peptídicos	Péptido derivado de un antígeno asociado a tumor (TAA) que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).	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).

D6 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga un péptido derivado de la proteína PRAME que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3), el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido de SEQ ID NO. 108 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el péptido divulgado en D6 consiste en que el péptido de SEQ ID NO: 108 reclamado en la presente solicitud incluye enlaces no peptídicos.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que, la solicitud no presenta pruebas técnicas para un péptido SEQ ID NO: 108 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 D6 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

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

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 pseudopéptidos que contengan cambios en la estructura principal, pero no en la orientación de las cadenas laterales. Enlaces no peptídicos son, por ejemplo: -CH₂-NH-, -CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- y -CH₂SO-. La patente de EE. UU. 4. 897. 445 proporciona un método para la síntesis en fase sólida de enlaces no peptídicos (-CH₂-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 NaCNBH₃ (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 diez aminoácidos VLYPVPLESY de D6, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. 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

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

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 -NH₂ 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).

Las reivindicaciones 3, 7, 8, 17 a 34 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 independiente 4 (NC2021/0007234 del 13 de marzo de 2023) refiere a: *“Una sal farmacéuticamente aceptable de un péptido, en donde el péptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D6	D2
Una sal farmacéuticamente aceptable de un péptido, en donde el péptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108	Péptido derivado de un antígeno asociado a tumor (TAA) que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).	Sal farmacéuticamente aceptable de un péptido seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID No. 1 a SEQ ID No. 65, y SEQ ID No. 76 a SEQ ID No. 84, y SEQ ID No. 92 (Pág. 111, Reiv. 1).

D6 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4, ya que divulga un péptido derivado de la proteína PRAME que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido de SEQ ID NO. 108 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1 (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 4 y el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY divulgado en D6, consiste en que el péptido reclamado se encuentra en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

El efecto técnico asociado a dicha diferencia consiste en que el péptido recombinante o sintético de la invención producido en forma de una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, aumenta su solubilidad lo que permite su suministro eficaz a un sujeto que se necesita tratar.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido que consiste la secuencia de aminoácidos

Oficio N° **21239** de **28 de diciembre de 2023**

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

VLYPVPLESY conocido en D6 con el fin de generar una sal farmacéuticamente aceptable de dicho péptido?

Sin embargo, el incluir una sal farmacéuticamente aceptable de un péptido sintético o recombinante capaz de formar un complejo con una molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase I para mejorar su solubilidad, ya está divulgado en D2 que 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 -NH₂ 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).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un péptido inmunogénico del D2 en el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY de D6, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona 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 cadenas laterales. Enlaces no peptídicos son, por ejemplo: -CH₂-NH-, -CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- y -CH₂SO-. La patente de EE. UU. 4. 897. 445 proporciona un método para la síntesis en fase sólida de enlaces no peptídicos (-CH₂-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 NaCNBH₃ (Pág. 56, Párr. 4 a 6).

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

Por otro lado, el documento 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).

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 bi - anticuerpo específico y/o un anticuerpo quimérico (Pag, 42, Párr. 6). Finalmente, 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)

Las reivindicaciones dependientes 5 y 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 4, 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 10 (NC2021/0007234 del 13 de marzo de 2023) 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 un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, (iii) poner en contacto *in vitro* dichos linfocitos T con dichas moléculas (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D6
Un método <i>in vitro</i> para producir linfocitos T activados, caracterizado porque comprende	Método <i>in vitro</i> para producir linfocitos T citotóxicos (CTL) o células Th activados (Pág. 112, Reivs. 15 a 17).	No menciona



Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

(i) proporcionar linfocitos T <i>in vitro</i>	linfocito T <i>in vitro</i> (Pág. 112, Reiv. 15).	No menciona
(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 un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108	Los antígenos adecuados son los 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). Dicho antígeno se carga en moléculas MHC de clase I o II expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada poniendo en contacto una cantidad suficiente de dicho antígeno con dicha célula presentadora de antígeno (Pág. 112, Reivs. 15 a 17).	Péptido derivado de un antígeno asociado a tumor (TAA) que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).
(iii) poner en contacto <i>in vitro</i> 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	Comprende poner en contacto CTL o Th <i>in vitro</i> con un antígeno cargado en moléculas MHC de clase I o II que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada (Pág. 112, Reivs. 15 a 17).	No menciona
(iv) aislar dicho linfocitos T activados.	linfocitos T activados aislados (Pág. 112, Reiv. 18).	No menciona

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10 porque divulga un método *in vitro* para producir linfocitos citotóxicos T (CTL) activados o células T cooperadoras (Th), que comprende 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, Reiv. 15 y 17). Agregado a lo anterior, 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). Aunado a lo anterior, se indica que para realizar las estimulaciones *in vitro* con células presentadoras de antígenos artificiales cargadas con el complejo péptido-MHC (pMHC) y el anticuerpo anti-CD28, se aislaron primero los linfocitos T CD8+ de productos de leucoféresis HLA-A*02 mediante la selección positiva con microperlas con CD8 procedentes de donantes sanos. Los linfocitos CD8+ o PBMC aislados se incubaron hasta su utilización en medio para linfocitos T (TCM) (Pág. 71 y 72, Ejemplo 4).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 10 y el método divulgado

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

en el documento D2, consiste en la secuencia de aminoácidos del péptido que está cargado en una molécula de MHC de clase I humana expresada en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la presente solicitud, no brinda pruebas técnicas relacionadas con que, el péptido recombinante o sintético caracterizado por la SEQ ID NO: 108, tenga un rendimiento de intercambio peptídico siendo capaz de unirse (afinidad) y estabilizar las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I receptoras. Además, no se muestra evidencia de que dicho péptido sea inmunogénico y genere líneas de linfocitos T CD8+ específicas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método *in vitro* para producto linfocitos T divulgado en el documento D2, para generar un método *in vitro* para producto linfocitos T activados alternativo?

Sin embargo, el documento D6 divulga un péptido derivado de la proteína PRAME que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido de SEQ ID NO. 108 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1 (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el péptido VLYPVPLESY del documento D6 y las metodologías *in vitro* para producir linfocitos T activados del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresan de forma anómala un polipéptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos según la invención, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de linfocitos T citotóxicos (CTL) según la invención (Pág. 7, Párr. 2).

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 15 (NC2021/0007234 del 13 de marzo de 2023) refiere a: *“Un anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, o un fragmento del mismo, que reconoce específicamente un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, o el péptido que de acuerdo que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula del 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 de los mismos”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D6
-------------------------------	----	----

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

Anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, que se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo quimérico, o un fragmento funcional de los mismos	Anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, que se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo quimérico, o un fragmento funcional de los mismos (Pág., 42, Párr. 6).	No menciona
Reconoce específicamente un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula de MHC.	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 restringido a HLA (Pág., 42, Párr. 6). Los antígenos HLA adecuados son los 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 derivado de un antígeno asociado a tumor (TAA) que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15, ya que divulga 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 restringido HLA, 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 divulga un método para producir un anticuerpo recombinante que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA (es decir, que comprende al menos una secuencia seleccionada 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), comprendiendo dicho método: inmunizar un mamífero no humano genéticamente modificado que comprenda células que expresen dicho complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II con una forma soluble de una molécula MHC de clase I o II unida a dicho antígeno restringido a HLA; aislamiento de moléculas de ARNm a partir de células productoras de anticuerpos de dicho mamífero no humano; producción de una fagoteca que contenga moléculas proteicas codificadas por dichas moléculas de ARNm; y aislamiento de al menos un fago de dicha fagoteca, en que al menos ese fago contenga dicho anticuerpo que se une específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II unido con dicho antígeno restringido a HLA (Pág. 42, Párr. 5).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 15 y el 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 restringido a HLA divulgado en D2, consiste en que dicha molécula de unión reconoce específicamente un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula de MHC.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la solicitud no presenta pruebas técnicas de la generación de algún tipo de anticuerpo recombinante

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

soluble o unido a membrana, capaz de reconocer específicamente un péptido que consiste en la SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula de MHC. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo recombinante que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA divulgado en D2 con el fin de obtener un anticuerpo recombinante alternativo?

Sin embargo, el documento D6 divulga un péptido derivado de la proteína PRAME que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido de SEQ ID NO. 108 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1 (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia incluiría el péptido antigénico que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY divulgado en D6 y las metodologías para producir un anticuerpo recombinante 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 del D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se considera obvia.

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 35 (NC2021/0007234 del 13 de marzo de 2023) 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 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: 108 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	D6
Un método <i>in vitro</i> para diagnosticar cáncer en una muestra de tejido de un individuo, en donde el método comprende:	Método para diagnosticar cáncer (Pág. 41, Párr. 6 - Pág. 51, Párr. 4).	No se menciona
(a) 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	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

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

(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: 108 en las células de la muestra de tejido del individuo, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T reconoce específicamente (i) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos acorde con la SEQ ID NO: 108,	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 derivado de un antígeno asociado a tumor (TAA) que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).
---	--	---

D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 35 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 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 35 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: 108.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 108 proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que péptidos inmunogénicos epítopos 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).

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

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, el documento D6 divulga un péptido derivado de la proteína PRAME que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido de SEQ ID NO. 108 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1 (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia incluiría el péptido antigénico que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY divulgado en D6, en el método *in vitro* para diagnosticar diferentes tipos de cáncer de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 35. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 36 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 37 (NC2021/0007234 del 13 de marzo de 2023) 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, en donde dicho archivo de péptidos comprende un péptido que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 108; (...).”* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4	D6
Un método <i>in vitro</i> para producir un producto farmacéutico anticáncer personalizado que comprende:	Un método para producir una vacuna que comprende: (Pág. 130, Reiv. 21)	No se menciona
a) identificar un péptido asociado a tumor (TUMAPs) presentado por una muestra de tumor de dicho individuo;	a) identificar péptidos asociados a tumor (TUMAPs) presentados por una muestra tumoral de un paciente individual (Pág. 130, Reiv. 21)	No se menciona
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, en donde dicho archivo de péptidos comprende un péptido que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 108;	b) comparar los péptidos identificados en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con tejidos normales; (Pág. 130, Reiv. 21)	Péptido derivado de un antígeno asociado a tumor (TAA) que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).
c) seleccionar un péptido del archivo de péptidos para su	c) Seleccionar al menos un péptido de dicho archivo que coincida con el	



Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

inclusión en el producto farmacéutico contra el cáncer, si coincide 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: 108; y	TUMAP identificado en el paciente y (Pág. 130, Reiv. 21)	No se menciona
d) fabricar y/o formular el producto farmacéutico anticáncer basado 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)	No se menciona

D4 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 37, 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 37 y el método de D4 consiste en que, al menos uno de los péptidos seleccionados del archivo consiste en la SEQ ID NO: 108.

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 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 D4 para obtener un método alternativo?

Sin embargo, el documento D6 divulga un péptido derivado de la proteína PRAME que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido de SEQ ID NO. 108 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1 (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear un péptido derivado de la proteína PRAME que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY como en D6, para fabricar una vacuna de acuerdo con el método de D4 y, llegaría así al objeto de la reivindicación 37. 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

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

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 *nov* 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 38 a 43 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 37, 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 37 (NC2021/0007234 del 13 de marzo de 2023) 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, en donde dicho archivo de péptidos comprende un péptido que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 108; (...).”* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D5	D6
Un método <i>in vitro</i> para producir un producto farmacéutico anticáncer personalizado que comprende:	Un método para producir una vacuna anticancerígena personalizada para un paciente que comprende (Pág. 222, Reiv. 21).	No se menciona
a) identificar un péptido asociado a tumor (TUMAPs) presentado por una muestra de tumor de dicho individuo;	a) identificar péptidos asociados a tumores (TUMAP) presentados por una muestra de tumor del paciente individual (Pág. 222, Reiv. 21).	No se menciona
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, en donde dicho archivo de péptidos comprende un péptido que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 108;	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).	Péptido derivado de un antígeno asociado a tumor (TAA) que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).
c) seleccionar un péptido del archivo de péptidos para su inclusión en el producto farmacéutico contra el cáncer, si coincide con el TUMAP identificado en la muestra tumoral del individuo	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).	No se menciona



Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

específico, en donde el péptido seleccionado del archivo de péptidos es el péptido de SEQ ID NO: 108; y		
d) fabricar y/o formular el producto farmacéutico anticáncer basado 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).	No se menciona

D5 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 37, 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 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 37 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: 108.

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 un producto farmacéutico anticáncer personalizado 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, 5 a 7); por lo que, el método para obtener un producto farmacéutico anticáncer personalizado 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, el documento D6 divulga un péptido derivado de la proteína PRAME que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido de SEQ ID NO. 108 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1 (Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear un péptido derivado de la proteína PRAME que consiste en la secuencia de aminoácidos VLYPVPLESY como en D6, para fabricar una vacuna de acuerdo con el método de D5 y, llegaría así al objeto de la reivindicación 37. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 38 a 43 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 37, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D6	Bassani-Sternberg M. et al., Nature communications	1	Novedad
D6	Bassani-Sternberg M. et al., Nature communications	2 a 10, 15, 17 a 43	Nivel inventivo
D2	WO/2015/018805	2 a 10, 15, 17 a 36	Nivel inventivo
D4	WO/2017009400	37 a 43	Nivel inventivo
D5	WO/2015/063302	37 a 43	Nivel inventivo

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones frente a las reivindicaciones dirigidas a anticuerpos y TCRs (Radicado bajo N° NC2021/0007234 del 13 de marzo de 2023), en donde manifestó que *“me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, en tanto que las moléculas de unión allí reclamadas no abarcan un sinnúmero de posibles opciones, por el contrario, la materia reclamada comprende un número limitado de anticuerpos y TCRs, cuyos sitios de unión (que corresponden a la característica esencial de cualquier molécula de unión) tienen la estructura necesaria para unirse a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, y no a otra. Estos anticuerpos y TCRs podrían ser obtenidos por la persona medianamente versada en la materia sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva, ya que las técnicas para obtener anticuerpos a partir de la diana a la que se unen son ampliamente conocidas en el campo técnico, y de hecho son mencionadas en la presente solicitud (véanse páginas 126 a 129, 145, 146 y 151 a 156 del Capítulo Descriptivo). En vista de lo anterior, solicito respetuosamente al Despacho reconsiderar las objeciones correspondientes (...).*

Particularmente, y como lo explique en detalle en mi respuesta al segundo examen de fondo la estructura del anticuerpo referido o del TCR reclamado está definida por la secuencia del péptido de SEQ ID NO: 108 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 acuerdo con un formato “llave y cerradura” para asociarse a un epítipo peptídico determinado. Por lo tanto, existen limitaciones tanto en el TCR como en el péptido, que muestran que el principio “llave y cerradura” aplica, de forma que el TCR está definido suficientemente



Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

por la definición de su diana, que corresponde al péptido de 10 aminoácidos de SEQ ID NO: 108 (VLYPVPLESY) presentado por la molécula del MHC”.

De lo anterior, esta Oficina se permite aclarar, en primer lugar, que la nueva reivindicación 16 no se considerada una invención, según lo establecido en el Art. 15 lit. (b) D486, en razón a que, el receptor de linfocitos T se reclama en términos opcionales en cuanto a su naturaleza, puesto que, se refiere a *“un receptor de linfocitos T, soluble o unido a membrana, o un fragmento del mismo (...)”*, definición que abarca un sinnúmero de moléculas que aún no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante, incluyendo cualquier receptor de linfocito T (TCR) asociado a la membrana celular de linfocitos T CD4+ y/o CD8+ existentes en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, los cuales pueden ser activados por moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con un antígeno, que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada. Por lo tanto, el objeto reclamado corresponde a una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el artículo citado.

Por otra parte, nuevamente esta Oficina reitera, que la falta de claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que la reivindicación independiente de producto 15 continúa reclamando un anticuerpo en términos de que este *“(...) reconoce específicamente un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, o el péptido que de acuerdo que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula del 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 de los mismos”* definición que abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales, que no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante y resultan especulativas frente a su capacidad para reconocer específicamente un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108. En particular, se le aclara al solicitante que, se estarían incluyendo múltiples anticuerpos que reconocerían tanto epítomos lineales como epítomos conformaciones del péptido, así como, múltiples anticuerpos que reconocerían tantos epítomos lineales como epítomos conformaciones del complejo MHC-péptido. Aunado a lo anterior, esta Oficina le reitera al solicitante que el anticuerpo reclamado en la reivindicación 15, así como los productos asociados con dicha molécula de unión, es decir la composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo dicho anticuerpo según se reclama en la reivindicación 21, así como el kit que comprende: (a) una composición farmacéutica que contiene dicho anticuerpo recombinante, en solución o en forma liofilizada; y (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada según se reclama en la reivindicación 32, son productos que no se encuentran descritos de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva. Por otro lado, vale agregar, que los productos asociados con el receptor de linfocitos T (TCR) unido a membrana, es decir, la composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo dicho TCR según se reclama en la reivindicación 21, así como el kit que comprende: (a) una composición farmacéutica que contiene dicho TCR, en solución o en forma liofilizada; y (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada según se reclama en la reivindicación 33, son productos que tampoco se encuentran descritos de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva. En este punto, esta Oficina le reitera al solicitante que, el capítulo descriptivo demuestra evidencia técnica concreta y explícita para un péptido recombinante o sintético derivado de la proteína PRAME que consiste en la SEQ ID NO: 108, para el cual únicamente se reportan datos relacionados con el perfil de expresión de dicho péptido en un grupo de tumores con respecto a un grupo de tejidos normales (Ejemplo 2, Tabla 10). En consecuencia, y contrarias a las afirmaciones del solicitante, la descripción no describe de forma suficientemente completa el objeto

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

reclamado en las mencionadas reivindicaciones, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que todos los productos resaltados anteriormente, se pueden predecir por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

Adicionalmente, es importante resaltarle al solicitante, que según los lineamientos establecidos por esta Oficina, las moléculas de unión de tipo anticuerpo o receptores de linfocitos T se deben definir, sin excepción alguna, en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, que para el caso del anticuerpo corresponde 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 (VH) y de la cadena ligera (VL), o en términos de las 6 CDRs de una región variable de la VH y la VL; y especificando la diana terapéutica que reconoce dicha molécula. En el caso de un TCR, este se debe definir 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; y especificando la diana terapéutica que reconoce dicha molécula. Definiciones parciales de este tipo de moléculas de unión no son aceptadas por esta Oficina.

Finalmente, se le recuerda al solicitante, que según lo establecido Art. 30 D486, en una reivindicación independiente se debe determinar sin ambigüedad hasta donde llegan los derechos del titular de la patente y, en consecuencia, esta debe ser clara por sí misma sin necesidad de recurrir a lo divulgado en el capítulo descriptivo.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al método *in vitro* para destruir células cancerosas, en donde manifestó que *“iii) Con respecto a la Reivindicación 13, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, toda vez que los métodos generales para destruir células cancerosas in vitro son ampliamente conocidos en el campo técnico, y su ejecución no plantea dificultad alguna para la persona medianamente versada en la materia. La única información adicional que necesita la persona medianamente versada en la materia para reproducir el método reclamado se encuentra en el Capítulo Descriptivo, en donde se detalla tanto la secuencia del péptido de SEQ ID NO: 108, como los procedimientos necesarios para activar linfocitos T con los TUMAPs allí referidos (véase Ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo)”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite aclararle al solicitante, que la materia reclamada en las reivindicaciones 13 y 14 carece de aplicación industrial porque se refiere a 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: 108, 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. Sin embargo, el capítulo descriptivo indica que dicha metodología no se realiza de manera *in vitro*, como lo pretende reclamar el solicitante, sino que, por el contrario, se lleva a cabo directamente en un paciente. Al respecto la descripción afirma explícitamente que: *“La presente invención se refiere, además, a un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresan de forma aberrante un polipéptido que comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos conformes a la presente invención, comprendiendo el método la administración al paciente de un número eficaz de linfocitos T producidos conforme a la presente invención”* (Pág. 46, Párr. 4 – Pág. 148, Párr. 6); *“Los linfocitos T son útiles en un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresen de forma aberrante un polipéptido que comprenda una secuencia de aminoácidos de la invención y al cual se le administre un número eficaz de linfocitos T activados. Los linfocitos T que se le administren pueden proceder del mismo paciente*

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

y ser activados del modo antes descrito, es decir, ser linfocitos T autólogos. Otra alternativa consiste en que los linfocitos T no sean del paciente y procedan de otro individuo. Por supuesto, es preferible que dicho individuo esté sano. Por «individuo sano» los inventores entienden un individuo que goce de buen estado de salud general, preferentemente paciente y procedan de otro individuo. Por supuesto, es preferible que dicho individuo esté sano” (Pág. 159, Párr. 5). En este orden de ideas, ¿cuál sería la utilidad de un método *in vitro* para destruir células cancerosas, si lo que se busca, según se evidencia en la descripción, es la implementación de un método de tratamiento para un sujeto que padece de cáncer? Considerando lo anterior, es evidente que, la materia reclamada, no puede ser considerada como un acto industrial, dado que, por razones de política pública no se desea que un médico o cirujano (o una empresa del sector de prestaciones de salud) pueda, mediante una patente de invención, impedir que otros médicos usen y apliquen los mismos métodos terapéuticos, quirúrgicos y de diagnóstico. Por lo tanto, no es claro que el objeto de la invención pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria o actividad productiva y, por consiguiente, se considera que la materia reclamada no es susceptible de aplicación industrial de acuerdo con el artículo citado.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al método para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto que se sospecha que tiene cáncer, en donde manifestó que “v) En cuanto a las Reivindicaciones 35 y 36 que definen un método para diagnosticar cáncer en una muestra que comprende células de un sujeto que se sospecha que tiene cáncer de próstata. Me permito resaltar que contrario a la opinión del Despacho este se encuentra completamente definido por sus características técnicas esenciales, es decir la secuencia de etapas que incluye añadir un anticuerpo o TCR marcado a una muestra de tejido y detectar la unión del anticuerpo o TCR marcado. El anticuerpo o TCR reconoce específicamente el péptido de SEQ ID NO: 108.

Este método de detección es conocido por la persona medianamente versada en la materia como inmunohistoquímica. La técnica se publicó hace 70 años, y ha quedado bien establecida en los años 70 del siglo pasado. A menudo se utilizan anticuerpos marcados con fluorescencia, de modo que una técnica comúnmente disponible, como la microscopía o FACS, se puede utilizar para identificar la unión del anticuerpo marcado. El método puede utilizarse incluso para detectar dianas intracelulares haciendo permeable la membrana celular, lo que no es necesario para el método reivindicado, ya que el péptido de SEQ ID NO: 108 se presenta en la superficie celular (...).”

De lo anterior, esta Oficina se permite aclarar, que el solicitante pretende reclamar un proceso caracterizado por etapas y condiciones puntuales, a partir de la unión de una serie de párrafos generales dispersos referenciados en la descripción, sin que verdaderamente se contemple dicha metodología como una modalidad particular de la presente solicitud. Asimismo, ningún aparte de la descripción o de las reivindicaciones iniciales divulga explícitamente “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 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: 108 en las células de la muestra de tejido del individuo, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T reconoce específicamente (i) dicho TUMAP que consiste en la

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

secuencia de aminoácidos acorde con la SEQ ID NO: 108, o (ii) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos acorde con la SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula del MHC". Por el contrario, la descripción menciona de manera general los siguientes apartes: "La presente invención se refiere, además, a biomarcadores basados en los péptidos acordes con la presente invención, aquí denominados «dianas», que pueden ser utilizados para el diagnóstico del cáncer, preferiblemente del cáncer de ovario (...)" (Pág. 47, Párr. 3); "Los péptidos de la presente invención pueden usarse para generar y desarrollar anticuerpos específicos contra complejos MHC/péptido. Estos pueden ser utilizados como terapia, dirigiendo toxinas o sustancias radiactivas contra el tejido enfermo. Otra aplicación de estos anticuerpos consistiría en dirigir radionúclidos contra el tejido enfermo en aplicaciones de diagnóstico por la imagen como la TEP. Este uso puede ayudar a detectar metástasis pequeñas o determinar el tamaño y la ubicación precisa de los tejidos enfermos" (Pág. 145, Párr. 1); "Los anticuerpos son analizados para buscar la actividad deseada con métodos conocidos, de acuerdo con el fin previsto para los anticuerpos (p. ej., ELISA, inmunohistoquímica, inmunoterapia, etc.; para más detalles sobre la generación y el análisis de anticuerpos, véase, por ejemplo, Greenfield, 2014 (Greenfield, 2014). Por ejemplo, los anticuerpos pueden ser analizados con pruebas ELISA, inmunotransferencia (Western blot), tinción inmunohistoquímica de cortes de tejido de cáncer de pulmón congelados o fijados en formol. Después de la caracterización inicial in vitro, los anticuerpos destinados a uso terapéutico o diagnóstico in vivo se analizan con métodos de ensayo clínicos conocidos" (Pág. 151, Párr. 1); y "Además, los péptidos y/o los TCR o anticuerpos u otras moléculas de unión de la presente invención se pueden utilizar para verificar el diagnóstico histopatológico de cáncer basado en una muestra de biopsia.

Los anticuerpos o TCR también se pueden utilizar para ensayos diagnósticos in vivo. En general, el anticuerpo se marca con un radionúclido (como ¹¹¹In, ⁹⁹Tc, ¹⁴C, ¹³¹I, ³H, ³²P o ³⁵S) de modo que el tumor puede ser localizado con inmunogammagrafía. En una forma de realización, anticuerpos o fragmentos de los mismos se unen a los dominios extracelulares de dos o más dianas de una proteína seleccionada del grupo consistente en las susodichas proteínas, y el valor de afinidad (Kd) es inferior a 1 x 10 µM. Los anticuerpos para uso diagnóstico pueden ser marcados con sondas adecuadas para posibilitar la detección con diferentes métodos ópticos (...)" (Pág. 156, Párr. 3). En consecuencia, y contrarias a las afirmaciones del solicitante, la descripción no describe de forma suficientemente completa el objeto reclamado, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que el método de diagnóstico contemplado en la reivindicación independiente de proceso, se puede predecir por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al método para producir un producto farmacéutico anticancerígeno personalizado, en donde manifestó que "vi) Por otro lado, y en cuanto a la objeción del Despacho frente a la nueva Reivindicación 37 que define un método para producir un producto farmacéutico anticancerígeno personalizado, en donde el producto es una vacuna o una composición terapéutica basada en un compuesto y/o una composición terapéutica celular para un individuo específico, lo cual contraria a la afirmación del Despacho encuentra completo soporte en la página 149 a 154 154 del Capítulo Descriptivo.

Me permito señalar respetuosamente que el producto farmacéutico anticancerígeno contiene el péptido de SEQ ID NO: 108. Esto puede deducirse del preámbulo de la Reivindicación 37 y en las etapas (b) y (c) del método. El preámbulo define el péptido como seleccionado de un almacén, el paso (b) define que el almacén contiene el péptido

Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

de SEQ ID NO: 108, y el paso (c) define que el péptido de SEQ ID NO: 108 está incluido en el producto farmacéutico.

La fabricación de un producto terapéutico celular o compuesto basado en un péptido o que contenga un péptido es una técnica establecida desde hace décadas. Un producto que contiene péptidos se basa simplemente en el péptido disuelto en un disolvente, normalmente un disolvente acuoso como la solución salina. Los agentes terapéuticos celulares se basan en células suspendidas en una solución acuosa adecuada. Estas técnicas están tan bien establecidas que tales composiciones se fabrican comercialmente desde hace décadas (...).

De lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, el objeto reclamado en las reivindicaciones 37 a 43 capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2021/0007234 del 13 de marzo de 2023), no se encuentra descrito de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva. En este sentido, se le reitera al solicitante que en la descripción no existe ninguna prueba técnica que evidencie un proceso como el reclamado para obtener un producto farmacéutico anticáncer personalizado 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 exclusivamente a la generación de 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, 5 a 7); por lo que, el método para la producción de vacunas reclamado no está relacionado con la resolución del problema técnico planteado en la solicitud. En consecuencia, y contrarias a las afirmaciones del solicitante, la descripción no describe de forma suficientemente completa el objeto reclamado, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que el método *in vitro* para producir un producto farmacéutico anticáncer personalizado contemplado en la reivindicación independiente de proceso, se puede predecir por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

Finalmente, esta Oficina se permite aclarar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta la novedad y el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 10, 15, 17 a 43 modificadas (Radicado N° NC2021/0007234 del 13 de marzo de 2023), que incluye la combinación de las enseñanzas de las parejas documentales D6/D2, D2/D6, D4/D6 y D5/D6, tal y como se muestra en detalle en los numerales 8.2 y 8.3 del presente Oficio.

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° 21239 de 28 de diciembre de 2023

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° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2021/0007234		Examen de patentabilidad							
		1°	-	2°	-	4°	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	11, 12 y 16	Art. 19	13 y 14	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda		1 a 10, 15, 17 a 43							
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	CONC2018/0000252	12/01/2018	-	-			A		
	CONC2019/0013483	12/01/2018	-	-			A		
	CONC2019/0013484	12/01/2018	-	-			A		
	CONC2019/0013485	12/01/2018	-	-			A		
	CONC2019/0013486	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	2 a 10, 15, 17 a 36	(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	-	-			A		
	WO2017009400	19/01/2017	37 a 43	(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	37 a 43	Pág. 133, Párr. 4 - Pág. 134, Párr. 2 - Pág. 222, Reiv. 21 - Pág. 223, Reiv. 27.			Y		
IEDB	Bassani-Sternberg M. et al., Nature communications	21/11/2016	1 a 10, 15, 17 a 43	(Página 2, Col. Der. Párr. 3 - Datos complementarios 3).			X		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Bassani-Sternberg M. et al., 2016. Direct identification of clinically relevant neoepitopes presented on native human melanoma tissue by mass spectrometry. Nature communications, Vol. 7:13404. Pags. 1 a 16. Recuperado desde: https://www.nature.com/articles/ncomms13404 .							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					“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				
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.									



Oficio N° 21239 de 28 de diciembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007234

“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.	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: 06/12/2023	

