

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12063

Ref. Expediente N° 16027489

Señor(a)
APITOPE INTERNATIONAL NV
patentessic@castellanosyco.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2014/063739				
Fecha de Presentación Internacional	6 de agosto de 2014				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	N° 16-027489-00000-0000	5 de febrero de 2016
Reivindicaciones:	N° 16-027489-00000-0000	5 de febrero de 2016
	N° 16-027489-00004-0000	22 de abril de 2016
Dibujos:	N° 16-027489-00000-0000	5 de febrero de 2016
Secuencias:	N° 16-027489-00000-0000	5 de febrero de 2016
Prioridad(es):	País: GB, REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA Número: 1314052.0 Fecha: 6 de agosto de 2013	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Oficio N° 12063

Ref. Expediente N° 16027489

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 10 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° 16-027489-00004-0000).

Título de la solicitud: “PÉPTIDOS DERIVADOS DEL ESTIMULADOR DEL RECEPTOR DE HORMONA TIROIDEA (TSHR) QUE COMPRENDEN LA SECUENCIA KK-(G/K)-AA1-(PÉPTIDO RNB-5D)-AA2-AA3-Z-(G/K)-KK” (Rad. N° 16-027489-00004-0000).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar terapias alternativas para la Enfermedad de Graves (EG) que reduzcan o alivien los síntomas de la enfermedad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un péptido que es capaz de enlazarse a una molécula MHC *in vitro* y se presenta a un linfocito T sin procesamiento de antígeno y que comprende la totalidad o parte de los siguientes péptidos Receptores de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSHR): RNB_5: ISRIYVSIDVTLQQLESHSFYNLSKVTHI (SEQ ID N.º 1) RNB_4: LRTIPSHAFSNLPNISRIYVSIDVTLQQL (SEQ ID N.º 2) RNB_9: TGLKMFPDLTKVYSTDIFFILEITDNPYM (SEQ ID N.º 3) RNB_12: LTLKLYNNGFTSVQGYAFNGTKLDAVYL (SEQ ID N.º 64).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/00, C07K 7/08, C07K 14/72.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

1. La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la divulgación del capítulo descriptivo ya que se refiere a un péptido que comprende la totalidad o parte de del receptor de la hormona de tiroides (TSHR) e incluye los péptidos denominados RNB_5 (SEQ ID NO: 1), RNB_4 (SEQ ID NO: 2), RNB_9 (SEQ ID NO: 3) y RNB_12 (SEQ ID NO: 64), sin embargo en los ejemplos el solicitante afirma que todos los ejemplos que se describen se centraran en el péptido RNB-5 (Pág. 29 Líneas 10 a 13 del Radicado N° 16-027489-00000-0000), y en el ejemplo 2 señala el posible panel de péptidos variantes de fragmentos de RNB-5 sintetizados y evaluados, por lo que no se evidencia soporte para todos los fragmentos de todos los péptidos reivindicados. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los péptidos desarrollados y evaluados de manera que se encuentren debidamente soportados y pueda distinguirse de lo divulgado en el estado de la técnica.
2. La reivindicación 1 no es clara ya que se refiere a un polipéptido mediante la expresión: “*es capaz de enlazarse a una molécula MHC in vitro y se presenta a un linfocito T sin procesamiento de antígeno*” que se considera un resultado a alcanzar que no define al polipéptido ya que la reivindicación incuria cualquier

Oficio N° 12063

Ref. Expediente N° 16027489

alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Se sugiere sustituir dicha expresión por las características técnicas esenciales estructurales que definen dichos péptidos como son sus secuencias completas de aminoácidos.

3. Las reivindicaciones 3 y 4 no se encuentran sustentadas en el capítulo descriptivo ya que se refiere a un péptido que comprende la secuencia: KK-(G/K)-aa1-(péptido RNB-5D)-aa2-aa3-Z-(G/K)-KK, en el cual aa1 no es aminoácido, I, K o T; el péptido RNB-5D es YVSDVTLQQLE o una variante del mismo en el cual uno o más, aminoácidos han sido sustituidos por K, aa2 no es aminoácido, S o K; aa3 no es aminoácido, H o K; en la cual, no se evidencia una posible equivalencia estructural para la región tipificada como “Z” y en el cual, de acuerdo a la redacción se incluyen un sinnúmero de modificaciones o variantes muchas de las cuales no han sido desarrolladas por el solicitante, ya que únicamente es posible encontrar las variantes de la fórmula que comprenden los residuos variables de la estructura como el aa1, péptido RNB-5, aa2 y aa3 relacionados en el ejemplo 2 (Pág. 29-31 del Radicado N° 16-027489-00000-0000). Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las variantes de la fórmula desarrolladas y evaluadas de manera que se encuentren debidamente soportadas y puedan distinguirse de lo divulgado en el estado de la técnica, de manera similar a como se definen en las reivindicaciones 5, 6, 7 y 8.
4. La reivindicación 3 no es clara ya que se refiere a un péptido que se define mediante una fórmula estructural, dentro de la cual se encuentra un fragmento que corresponde a un péptido RNB-5D, sin embargo el mismo no se define a través de su secuencia completa de aminoácidos. Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe contener todas las características técnicas esenciales de la invención, que en este caso comprende la secuencia del péptido RNB-5D.
5. La reivindicación 9 no es clara ya que se refiere a una composición que no se encuentra definida por sus componentes y las proporciones de los mismos. Se sugiere definir adecuadamente dicha composición.
6. La reivindicación 10 no es clara ya que de su redacción se entiende se reivindica el excipiente y dentro de las opciones del mismo se encuentran sustancias que comprenden material aislado tal y como se encuentra en la naturaleza, como el agua u otras sustancias que no se definen adecuadamente por sus componentes y sus proporciones. Se sugiere al solicitante encabezar la reivindicación correctamente, para hacer referencia a la composición y para caracterizar el excipiente componente de la misma, de esta manera evitando referirse a materia no patentable o ya conocida.

5. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

La solicitud no satisface el requisito de unidad de invención, ya que el concepto común inventivo que se refiere a: un polipéptido que comprende la totalidad o parte del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR), no cumple con el requisito de novedad de acuerdo con los documentos D1 y D2 (Ver análisis de patentabilidad para la reivindicación 1).

Oficio N° 12063

Ref. Expediente N° 16027489

Por lo tanto, esta invención presenta cuatro diferentes conceptos técnicos comunes inventivos así:

Grupo I, Reivindicaciones: 1 (Parcialmente) y 2 a 10. Un péptido que comprende la totalidad o parte del siguiente péptido Receptor de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSHR): RNB_5: ISRIYVSIDVTLQQLESHSFYNLSKVTHI (SEQ ID N. ° 1)".

Grupo II, Reivindicación 1 (Parcialmente): Un péptido que comprende la totalidad o parte del siguiente péptido Receptor de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSHR): RNB_4: LRTIPSHAFSNLPNISRIYVSIDVTLQQL (SEQ ID N. ° 2).

Grupo III, Reivindicación 1 (Parcialmente): Un péptido que comprende la totalidad o parte del siguiente péptido Receptor de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSHR): RNB_9: TGLKMFPDLTKVYSTDIFFILEITDNPYM (SEQ ID N. ° 3)

Grupo IV, Reivindicación 1 (Parcialmente): Un péptido que comprende la totalidad o parte del siguiente péptido Receptor de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSHR): RNB_12: LTLKLYNNGFTSVQGYAFNGTKLDAVYL (SEQ ID N. ° 64).

Se le sugiere a la solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes.

La solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 06 de agosto de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20080305098	"Recombinant Polypeptides and Methods for Detecting and/or Quantifying Autoantibodies Against Tsh Receptor"	11/Diciembre/2008
D2	Art. 1*	"Immune Response of Mice Transgenic for Human Histocompatibility Leukocyte Antigen-DR to Human Thyrotropin Receptor-Extracellular Domain"	Noviembre/2009

* "Immune Response of Mice Transgenic for Human Histocompatibility Leukocyte Antigen-DR to Human Thyrotropin Receptor-Extracellular Domain" Hidefumi I., et al., Thyroid. 2009 Nov; 19(11): 1271–1280, doi: 10.1089/thy.2008.0349.

El documento D1¹ divulga polipéptidos recombinantes no glicosilados comprendidos en una proteína de fusión capaz de unirse para producir auto anticuerpos en respuesta

¹ <http://www.google.ch/patents/US20080305098?hl=es&cl=en>

Oficio N° 12063

Ref. Expediente N° 16027489

a una enfermedad inmune asociada con una reacción inmune al receptor TSH (TSHR), así como los métodos para detectar o cuantificar tales auto anticuerpos empleando los polipéptidos recombinantes aislados, purificar los polipéptidos recombinantes y sus kits respectivos (Pág. 1, Resumen)

El documento D2² divulga un estudio con tres modelos de inmunidad TSH-R en ratones que comprendió la inmunización de ratones transgénicos DR3 o DR2 con cADN para el dominio extracelular humano del receptor TSH (hTSH-R-ECD), la proteína hTSH-R-ECD o epítopes peptídicos hTSH-R-ECD, para determinar las respuestas proliferativas de los esplenocitos inmunizados (Pág. 1271, Resumen)

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un péptido que es capaz de enlazarse a una molécula MHC in vitro y se presenta a un linfocito T sin procesamiento de antígeno y que comprende la totalidad o parte de los siguientes péptidos Receptores de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSHR): RNB_5: ISRIYVSIDVTLQQLESHSFYNLSKVTHI (SEQ ID N.º 1), RNB_4: LRTIPSHAFSNLPNISRIYVSIDVTLQQL (SEQ ID N.º 2), RNB_9: TGLKMFPDLTKVYSTDIFFILEITDNPYM (SEQ ID N.º 3), RNB_12: LTLKLYNNGFTSVQGYAFNGTKLDAVYL (SEQ ID N.º 64)”* (Radicado N° 16-027489-00004-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Un péptido que comprende la totalidad o parte de los siguientes péptidos Receptores de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSHR):	Un epítipo no glicosilado de un receptor TSH de secuencia parcial seleccionado del grupo: (Pág. 30, Rev. 1)
RNB_5: ISRIYVSIDVTLQQLESHSFYNLSKVTHI (SEQ ID N.º 1), RNB_4: LRTIPSHAFSNLPNISRIYVSIDVTLQQL (SEQ ID N.º 2), RNB_9: TGLKMFPDLTKVYSTDIFFILEITDNPYM (SEQ ID N.º 3), RNB_12: LTLKLYNNGFTSVQGYAFNGTKLDAVYL (SEQ ID N.º 64)	a)Un epítipo que comprende al menos 5 aminoácidos consecutivos de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 10-27 b) Un epítipo que es al menos 60% idéntico a las secuencias de aminoácidos definidas en a) (Pág. 30 Rev. 1).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del péptido de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que enseña, un epítipo no glicosilado de un receptor TSH de secuencia parcial seleccionado del grupo: a) un epítipo que comprende al menos 5 aminoácidos consecutivos de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 10-27 y b) un epítipo que es al menos 60% idéntico a las secuencias de aminoácidos definidas en a) (Pág. 30 Rev. 1), en donde la SEQ ID NO: 1, comprende una parte de las SEQ ID NO: 1 y 2 de la reivindicación 1, la cual tiene una identidad del 100% con dichas secuencias, en tanto que comprende

2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2833177/>

Oficio N° 12063

Ref. Expediente N° 16027489

también, el péptido YVSIDVTLQQLE de las reivindicaciones 3 y 4 como se evidencia en la Figura 1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_2          LRTIPSHAFSNLPNISRIYVSIDVTLQQL-----
SEQ_ID_NO_1          -----ISRIYVSIDVTLQQLSHSFYNLSKVTHI
US_2008_0305098_A1_11 -----NISRIYVSIDVTLQQLSHS-----
                      *****
```

Figura 1: Alineamiento entre las SEQ ID NO: 1 y 2 de la solicitud con la SEQ ID NO: 11 del documento D1 (US_2008_0305098_A1_11).

Adicionalmente, el documento D1 enseña como dichos péptidos fragmentos del receptor TSH son útiles en la detección de auto anticuerpos producidos en respuesta a enfermedades autoinmunes (Pág. 1 y 2, Párr. [0010]) como por ejemplo la enfermedad de Graves (Pág. 1, Párr. [0002]) y también refiere una composición farmacéutica que comprende como sustancia activa una cantidad efectiva del polipéptido recombinante de receptor de TSH (Pág. 32, Re. 38).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 3, 5, 9 y 10 no mencionan alguna característica que haga nueva al péptido de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en: *“Un péptido que es capaz de enlazarse a una molécula MHC in vitro y se presenta a un linfocito T sin procesamiento de antígeno y que comprende la totalidad o parte de los siguientes péptidos Receptores de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSHR): RNB_5: ISRIYVSIDVTLQQLESHSFYNLSKVTHI (SEQ ID N.º 1), RNB_4: LRTIPSHAFSNLPNISRIYVSIDVTLQQL (SEQ ID N.º 2), RNB_9: TGLKMFPDLTKVYSTDIFFILEITDNPYM (SEQ ID N.º 3), RNB_12: LTLKLYNNGFTSVQGYAFNGTKLDAVYL (SEQ ID N.º 64)”* (Radicado N° 16-027489-00004-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Un péptido que comprende la totalidad o parte de los siguientes péptidos Receptores de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSHR):	péptidos de entre 16 a 20 residuos de aminoácidos de la secuencia del dominio extracelular del receptor TSH (Pág. 1272, <i>Peptide synthesis</i>)
RNB_5: ISRIYVSIDVTLQQLESHSFYNLSKVTHI (SEQ ID N.º 1), RNB_4: LRTIPSHAFSNLPNISRIYVSIDVTLQQL (SEQ ID N.º 2), RNB_9: TGLKMFPDLTKVYSTDIFFILEITDNPYM (SEQ ID N.º 3), RNB_12: LTLKLYNNGFTSVQGYAFNGTKLDAVYL (SEQ ID N.º 64)	Definidos por las secuencias: No. 5,7, 10, 15, 14, 33 o 37 (Pág. 1272, Tabla 1)

Oficio N° 12063

Ref. Expediente N° 16027489

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del péptido de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2 que enseña, péptidos de entre 16 a 20 residuos de aminoácidos de la secuencia del dominio extracelular del receptor TSH (Pág. 1272, *Peptide synthesis*) que comprenden las secuencias: No. 5, 7, 10, 15, 14, 33 o 37 (Pág. 1272, Tabla 1), en donde:

- las SEQ ID NO: 5, 7 y 37 del documento D2, comprenden una parte de las SEQ ID NO: 1 y 2 de la reivindicación 1, con una identidad del 100% (Figura 2).
- las SEQ ID NO: 10 y 33, del documento D2 comprenden una parte de la SEQ ID NO: 3 de la reivindicación 1, con una identidad del 100% (Figura 3).
- las SEQ ID NO: 14 y 15, del documento D2 comprenden una parte de la SEQ ID NO: 1 y 2 de la reivindicación 1, con una identidad del 100% (Figura 4).

En tanto que la SEQ ID NO: 37 del documento D2 comprende también el péptido YVSIDVTLQQLE de las reivindicaciones 3 y 4 como se evidencia en la Figura 2. Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
No.7_TSHR_97-112_D2 -----FYNLSKVTHIEIRNTR
SEQ_ID_NO_1 -----ISRIYVSIDVTLQQLESHSFYNLSKVTHI-----
No.37_TSHR_78_94_D2 -----ISRIYVSIDVTLQQLES-----
SEQ_ID_NO_2 LRTIPSHAFSNLPNISRIYVSIDVTLQQLE-----
No.5_TSHR_70-88_D2 -----HAFSNLPNISRIYVSIDVT-----
```

Figura 2: Alineamiento entre las SEQ ID NO: 1 y 2 de la solicitud con las secuencias N° 5 y 37 del documento D1 (No.5_TSHR_70-88_D2 o No.37_TSHR_78_94_D2).

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
No.10_TSHR_132-150_D2 GIFNTGLKMFPDLTKVYST-----
SEQ_ID_NO_3 ----TGLKMFPDLTKVYSTDIFFILEITDNPYM
No.33_TSHR_137_150_D2 ----GLKMFPDLTKVYST-----
*****
```

Figura 3: Alineamiento entre la SEQ ID NO: 3 de la solicitud con las secuencias N° 10 y 33 del documento D1 (No.10_TSHR_132-150_D2 o No.33_TSHR_137_150_D2).

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
No.15_TSHR_195_210_D2-----YAFNGTKLDAVYLNKNKY
SEQ_ID_NO_4 LTLKLYNNGFTSVQGYAFNGTKLDAVYL-----
No.14_TSHR_183-198_D2---KLYNNGFTSVQGYAFN-----
*****
```

Figura 4: Alineamiento entre la SEQ ID NO: 4 de la solicitud con las secuencias N° 14 y 15 del documento D1 (No.15_TSHR_195_210_D2 o No.14_TSHR_183-198_D2).

Adicionalmente, el documento D2 menciona que el propósito de dicho estudio es elucidar la relación de ciertas moléculas de HLA-DR con la enfermedad de Graves (GD) (Pág. 1272, Col. Izq. Párr. [4]).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 3 y 5 no mencionan alguna característica que haga nuevo al péptido de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

8. Conclusión

Oficio N° 12063

Ref. Expediente N° 16027489

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20080305098	1, 3, 5, 9 y10	Novedad
D2	Art. 1*	1, 3 y 5	Novedad

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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 llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Revisado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ