

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5399 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

Señores
HUBRO THERAPEUTICS AS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: "PÉPTIDOS"
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2020/064893
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de mayo de 2020.
PRIORIDAD: EP 19177444.7 29 de mayo de 2019.

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

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 16 de febrero de 2022 bajo el número NC2022/0001599, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar vacunas y/o tratamientos efectivos contra los cánceres, en particular los cánceres asociados con la inestabilidad de los microsátélites (MSI) y mutaciones por desplazamiento del marco de lectura. En particular, existe la necesidad de desarrollar vacunas para personas con riesgo de desarrollar cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un péptido que comprende un fragmento de la SEC ID NO: 8, en donde el fragmento comprende al menos 8 aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 8, incluyendo al menos una de las posiciones 121 y 135 de la SEC ID NO: 8, en donde el péptido es capaz de inducir una respuesta inmunológica contra una proteína mutante con desplazamiento del marco de lectura de -1a de TGFβR2.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 16 de febrero de 2022 mediante radicado N° NC2022/0001599.

4. No es una invención

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:

Oficio N° 5399 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

(...) 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 las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 12, 16 y 17 no se consideran como una invención, toda vez que, se reclaman péptidos que comprenden fragmentos de la SEQ ID NO: 8 o de la SEQ ID NO: 2, que corresponden al TGFβR2 mutado, que tiene una mutación por desplazamiento del marco de lectura del aminoácido -1. Dicho mutante se expresa de forma natural en varios tipos de cáncer, como lo establece la descripción de la solicitud (Pág. 3, líneas 6 a 17, Pág. 84, líneas 8 a 13) y el documento US2005/0239070 (Fig. 2-1, Párrs. [0128] – [0130], Tabla 1). A continuación, se muestra el alineamiento 1 entre las SEQ ID NO: 2 y 8 de la solicitud y la secuencia divulgada en la Fig. 2-1 (TGFβRII (-1) ORF) del documento US2005/0239070, donde se evidencia un 100% y 98.76% de identidad, respectivamente.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
US20050239070_2-1      MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRST      60
W02020239937A1_2      MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRST      60
W02020239937A1_8      MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRST      60
*****

US20050239070_2-1      CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPK      120
W02020239937A1_2      CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPK      120
W02020239937A1_8      CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPK      120
*****

US20050239070_2-1      CIMKEKSLVRLSSCPVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC      161
W02020239937A1_2      CIMKEKSLVRLSSCPVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC      161
W02020239937A1_8      XIMKEKSLVRLSSXVPVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC      161
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: US20050239070_2-1  100.00  100.00  98.76
2: W02020239937A1_2   100.00  100.00  98.76
3: W02020239937A1_8   98.76   98.76  100.00
```

Alineamiento 1. Entre las SEQ ID NO: 2 y 8 de la solicitud y la secuencia divulgada en la Fig. 2-1 del documento US2005/0239070.

En cuanto a las reivindicaciones 16 y 17, reclaman linfocitos T no transfectados que corresponden a linfocitos T tal como se encuentran en la naturaleza, puesto que su capacidad para reconocer un péptido es una característica intrínseca de cualquier linfocito T natural.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Oficio N° 5399 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “PÉPTIDOS VARIANTES DERIVADOS DE TGFB β R2 CON MUTACIÓN POR DESPLAZAMIENTO DEL MARCO DE LECTURA”.

5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, la reivindicación 5 no es clara ni está sustentada en la descripción porque es dependiente de la reivindicación 1, que se refiere a un péptido que comprende un fragmento de la SEQ ID NO: 8 caracterizado porque contiene al menos 8 residuos consecutivos de la SEQ ID NO: 8. Sin embargo, la solicitud no ha explorado todos los péptidos derivados de dicha secuencia que comprendan al menos 8 residuos ni está probado que dichos péptidos sean inmunogénicos. Adicionalmente, la SEQ ID NO: 8 tiene residuos variables que no están identificados en la reivindicación. Se sugiere definir el péptido teniendo en cuenta lo obtenido y probado en la descripción y mencionar a qué residuos corresponden las posiciones variables de la SEQ ID NO: 8.

La reivindicación 6 no es clara porque la expresión “*preferentemente*” precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en otra reivindicación dependiente.

La reivindicación 19 no es clara porque reclama un método para seleccionar un péptido, pero no define cómo se selecciona dicho péptido ni su correlación con la mutación por desplazamiento del marco de lectura en la proteína de TGF β R2 identificada en la etapa i), por lo cual la finalidad del método es confusa. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

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

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de mayo de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 99/58552	“Peptides”	18 de noviembre de 1999
D2	Prickett, S. R., <i>et al.</i> , <i>Clinical & Experimental Allergy</i>	“Immunoregulatory T cell epitope peptides: the new frontier in allergy therapy”	21 de abril de 2015

Oficio N° 5399 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

D1¹ divulga péptidos de productos proteínicos relacionados con el cáncer de genes mutados con cambio de marco, que provocan inmunidad de células T, para su uso en vacunas contra el cáncer y composiciones para el tratamiento anticáncer (Abstract).

D2² divulga una revisión sobre el desarrollo de péptidos cortos basados en epítomos de células T como terapia para el tratamiento de enfermedades alérgicas (Pág. 1016, Col. Izq., Párr. 2).

7. Examen de Patentabilidad

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

7.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 5 (NC2022/0001599 del 16 de febrero de 2022) se refiere a: *“Un péptido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un péptido que comprende	Un péptido que comprende (Pág. 20, línea 30, Tabla 7)	Péptidos epítomos de células T (Pág. 1016, Col. Der., Sección <i>T cell epitope mapping of allergens and selection of peptides for a therapeutic</i>)
un fragmento de la SEC ID NO: 8, caracterizado porque el fragmento comprende al menos 8 aminoácidos consecutivos de la SEC ID NO: 8, incluyendo al menos una de las posiciones 121 y 135 de la SEC ID NO: 8	La SEQ ID NO: 17 (SLVRLSSCVPVALMSAMTTSS SQ) (Pág. 20, línea 30, Tabla 7)	No menciona
el aminoácido que corresponde a la posición 121 o 135 de la SEC ID NO: 8 es la glicina	No menciona	Sustitución de residuos de cisteína con residuos no reactivos para evitar la posible agregación de péptidos (Pág. 1017, Col. Der., Párr. 3, Pág. 1018, Col. Izq., Párr. 1)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5, ya que divulga un péptido de SEQ ID NO: 17, que genera células T que reconocen péptidos mutantes de TGFβR2 (Pág. 20, línea 30, Tabla 7). La SEQ ID NO: 17 del documento D1 es 95.65% idéntica a los aminoácidos 128 a 150 de la SEQ ID NO: 8 reclamada en la solicitud, como se evidencia en el alineamiento 2. El péptido de SEQ ID NO: 17 demostró ser inmunogénico en humanos al generar linfocitos T específicos del péptido (Pág. 44, líneas 5 a 34, Pág. 49, líneas 8 a 31, Pág. 50, líneas 17 a 34, Pág. 52, líneas 27 a 35, Pág. 53, líneas 1 a 30, Figs. 4, 5, 11, 12 y 13).

1 <https://patents.google.com/patent/WO1999058552A2/en?q=WO9958552>
2 Prickett, S. R., Rolland, J. M., & O’Hehir, R. E. (2015). Immunoregulatory T cell epitope peptides: the new frontier in allergy therapy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 45(6), 1015–1026. Recuperado desde: <https://doi.org/10.1111/cea.12554>

Oficio N° 5399 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
W09958552_17      -----
W02020239937A1_8  MGRGLRLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRST      0
                                                                60

W09958552_17      -----
W02020239937A1_8  CDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAASP      0
                                                                120

W09958552_17      -----SLVRLSSCPVALMSAMTTSSSQ----- 23
W02020239937A1_8  XIMKEKKSLLVRLSSXVPVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC 161

*****
Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
```

```
1: W09958552_17      100.00   95.65
2: W02020239937A1_8   95.65  100.00
```

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 17 del documento D1 y la SEQ ID NO: 8 reclamada en la solicitud.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 5 y el péptido divulgado en D1, consiste en que comprende una glicina en la posición 121 o 135.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un residuo de glicina en la posición 121 o 135 proporcione un péptido con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un péptido inmunogénico que genera células T que reconocen péptidos mutantes de TGFβR2, ya había sido previsto en dicho documento (Pág. 44, líneas 5 a 34, Pág. 49, líneas 8 a 31, Pág. 50, líneas 17 a 34, Pág. 52, líneas 27 a 35, Pág. 53, líneas 1 a 30, Figs. 4, 5, 11, 12 y 13). Adicionalmente, la solicitud no presenta evidencia de un efecto asociado a la inclusión de residuos de glicina y tampoco está probado que cualquier fragmento de al menos 8 aminoácidos, derivado de la SEQ ID NO: 8, tenga propiedades inmunogénicas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido conocido en D1 con el fin de proporcionar otro péptido alternativo?

Sin embargo, el incluir residuos alternativos a la cisteína en un péptido inmunogénico, ya está divulgado en D2, que se refiere a la producción de péptidos terapéuticos que son epítomos de células T (Pág. 1016, Col. Der., Sección *T cell epitope mapping of allergens and selection of peptides for a therapeutic*). El documento señala que, para su producción terapéutica, algunos péptidos requieren modificaciones que garanticen su solubilidad y estabilidad para facilitar su fabricación y administración. Esto puede incluir la modificación de residuos terminales y la sustitución de residuos de cisteína por alanina u otros residuos no reactivos, tales como serina, para evitar la posible agregación de péptidos (Pág. 1017, Col. Der., Párr. 3, Pág. 1018, Col. Izq., Párr. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir sustituciones en los residuos de cisteína para mejorar la estabilidad del péptido como lo sugiere D2 en el péptido de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que los péptidos se pueden administrar como una mezcla (Pág. 60, líneas 7 a 11) y describe un método para identificar nuevos péptidos que corresponden a fragmentos de proteínas que surgen de mutaciones de cambio de marco

Oficio N° 5399 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

en genes, donde el método comprende identificar un gen en una célula de cáncer susceptible a una mutación de cambio de marco; remover un nucleósido de la secuencia repetida; identificar la secuencia de aminoácidos codificada por el gen alterado y determinar si el nuevo péptido es capaz de estimular células T (Reivs. 22 y 23). D1 también divulga el ácido nucleico que codifica el péptido, un vector que comprende la secuencia de ácido nucleico y una composición que comprende el péptido (Reivs. 14, 25 y 29).

Las reivindicaciones dependientes 6, 13 a 15, 18 y 19 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al péptido de la reivindicación 5, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 99/58552	5, 6, 13 a 15, 18 y 19	Nivel inventivo
D2	Prickett, S. R., <i>et al.</i> , <i>Clinical & Experimental Allergy</i>	5, 6, 13 a 15, 18 y 19	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 5399 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0017664		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2020/064893		28 de mayo de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
29/05/2019				X					
Solicitante									
HUBRO THERAPEUTICS AS									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	1 a 4, 7 a 12, 16 y 17	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				5, 6, 13 a 15, 18 y 19					
Palabras clave utilizadas				TGFβR2, TGFB2, TGFBRII, MSI, microsatellite instability, neoantigen, neoepitope, peptide, epitope, T cell epitope, cysteine, immunogenic, cancer vaccine					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 38/00, C07K 14/435, C07K 14/47, G01N 33/50				
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	-	-	-	-			-		
ISA (EPO) PatBase The Lens	WO 2018/223093	06/12/2018	-	-			A		
ISA (EPO) The Lens STN	WO 99/58552	18/11/1999	5, 6, 13 a 15, 18 y 19 SEQ ID NO: 8	Pág. 20, línea 30, Tabla 7, Pág. 44, líneas 5 a 34, Pág. 49, líneas 8 a 31, Pág. 50, líneas 17 a 34, Pág. 52, líneas 27 a 35, Pág. 53, líneas 1 a 30, Pág. 60, líneas 7 a 11, Reivs. 14, 22, 23, 25 y 29, Figs. 4, 5, 11, 12 y 13, SEQ ID NO: 17			Y		
Google Scholar	Prickett, S. R., et al.	21/04/2015	5, 6, 13 a 15, 18 y 19	Pág. 1016, Col. Der., Sección T cell epitope mapping of allergens and selection of peptides for a therapeutic, Pág. 1017, Col. Der., Párr. 3, Pág. 1018, Col. Izq., Párr. 1			Y		
The Lens	US 2005/0239070	27/10/2005	-	-			A		
	US 8821864	02/09/2014	-	-			A		
	EP 1369126	10/12/2003	-	-			A		
	EP 2374814	19/03/2014	-	-			A		
PatBase	US 2016/0038579	11/02/2016	-	-			A		
PatBase STN	EP 2572725	27/03/2013	-	-			A		
PubMed	Linnebacher, M., et al.	06/04/2001	-	-			A		
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Prickett, S. R., Rolland, J. M., & O'Hehir, R. E. (2015). Immunoregulatory T cell epitope peptides: the new frontier in allergy therapy. <i>Clinical and experimental</i>							



Oficio N° 5399 de 14 de marzo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017664

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	<i>allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> , 45(6), 1015–1026. https://doi.org/10.1111/cea.12554 Linnebacher, M., Gebert, J., Rudy, W., Woerner, S., Yuan, Y. P., Bork, P., & von Knebel Doeberitz, M. (2001). Frameshift peptide-derived T-cell epitopes: a source of novel tumor-specific antigens. <i>International journal of cancer</i> , 93(1), 6–11. https://doi.org/10.1002/ijc.1298
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (13/03/2024)	