

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogada  
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ  
cavelier@cavelier.com

|        |            |                    |
|--------|------------|--------------------|
| ASUNTO | Radicación | 10-67268           |
|        | Trámite    | 11                 |
|        | Evento     | 378                |
|        | Actuación  | 519                |
|        | Oficio     |                    |
|        | Folios     | 8 <b>1 6 5 8 0</b> |

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Capítulo I ☒ Capítulo II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2008/009320

Fecha de Presentación Internacional 5/Noviembre/2008

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:                   | Folios 64 a 118  | 3/Junio/2010 |
| Reivindicaciones:              | Folios 119 a 134 | 3/Junio/2010 |
| Expediente 10-67268 1er Art 45 |                  |              |

|                        |                  |                  |
|------------------------|------------------|------------------|
| Dibujos:               | Folios 136 a 145 | 3/Junio/2010     |
| Listado de Secuencias: | Folios 146 y 147 | 3/Junio/2010     |
| Prioridad:             | EP 07021493.7    | 5/Noviembre/2007 |

## **2. Análisis de la Prioridad**

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

## **3. Objeto de la invención**

Título de la solicitud: "Conjugados de neurturina novedosas para uso farmacéutico".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una variante de neurturina con una mejorada biodisponibilidad para el tratamiento de la diabetes y enfermedades neurodegenerativas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una variante de neurturina humana conjugada con una porción de poliol.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 38/18, 47/48; A61P 3/10, 25/00; C07K 14/475.

## **4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))**

El objeto de las reivindicaciones 32 y 33 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

## **5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)**

Las reivindicaciones 25 – 29 definen la composición por referencia a un uso, lo cual no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

## 6. De la Solicitud de Patente

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

Las reivindicaciones 1 – 3, 6, 8 – 13 y 30 carecen de concisión porque utilizan las expresiones “una porción de poliol”, “un producto de proteína neurturina humana”, “un fragmento biológicamente activo de la misma”, “un homólogo, ortólogo, variante, análogo, derivado, fragmento biológicamente activo o mutante biológicamente activo del mismo”, “una porción de polietilen glicol”, “una porción de polialquilen glicol”, “que tiene al menos un cambio de aminoácido en comparación con la neurturina humana”, “donde el cambio de aminoácido es entre los aminoácidos 47-69, preferiblemente 51-65 de la neurturina madura”, “donde al menos uno de los residuos de arginina (...) es suprimido o sustituido”, “donde al menos un residuo de arginina es sustituido por un aminoácido residual neutro o ácido (...)”, “donde al menos es introducido un residuo de lisina”, “variante de neurturina humana que comprende al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 cambios de aminoácido en comparación con la neurturina humana natural”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se recuerda al solicitante que un polipéptido se caracteriza por la secuencia de aminoácidos. Así mismo, una variante se caracteriza por el tipo de sustitución y la posición en que ésta ocurre. Para los términos “una porción de poliol”, “una porción de polietilen glicol”, “una porción de polialquilen glicol”, se sugiere indicar el número de unidades de poliol. Igualmente se requiere al solicitante definir a que identificador de secuencia se refieren las modificaciones de los residuos y hacer referencia a un listado de secuencias.

La reivindicación 2 no es clara cuando dice “un polipéptido codificado por la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO.1”. Se sugiere al solicitante hacer la aclaración respectiva porque un polipéptido es codificado por una secuencia de polinucleótidos.

Las reivindicaciones 15 y 30 utilizan la expresión “por ejemplo” precediendo una característica, lo cual no es limitativo porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

Las reivindicaciones 7, 23 y 24 no son claras porque utilizan las expresiones “que tiene la misma o una actividad de neurturina *in vivo* mayor que la neurturina humana nativa”, “el cual tiene una mayor biodisponibilidad del ingrediente activo en

comparación con una composición con un producto de proteína neurturina de control sin modificar", "donde la proteína neurturina modificada está presente en una cantidad para proporcionar un incremento de al menos 2 veces, preferiblemente al menos 5 veces y de manera más preferible al menos 10 veces en la biodisponibilidad del ingrediente activo", que son resultados a alcanzar y no definen al conjugado o la composición puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales o estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto, como la secuencia de aminoácidos.

Las reivindicaciones 13 – 29 hacen referencia a una composición. Se recuerda al solicitante que una composición se caracteriza por sus componentes y las proporciones dentro de la misma.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

## 7. 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: Noviembre 5 de 2007, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento           | Título                                                                    | Fecha de Publicación |
|------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | <u>WO2005051415</u> | Method for preventing and treating diabetes using neurturin               | 9/Junio/2005         |
| D2   | <u>WO9906064</u>    | Method for preventing and treating hearing loss using a neurturin product | 11/Febrero/1999      |

D1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005051415&KC=&FT=E&locale=en> EP divulga un conjugado de neurturina que comprende una porción de poliol unida covalentemente a la proteína neurturina humana o una variante de la misma (Resumen, Pág. 8, líneas 26-34 y Pág. 16, líneas 3-10).

D2 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=9906064&KC=&FT=E&locale=en> EP divulga un conjugado de neurturina que comprende una porción de poliol unida covalentemente a la proteína neurturina humana o una variante de la misma (Pág. 16, líneas 10-20 y Pág. 22, líneas 3-32).

Expediente 10-67268 1er Art 45

## 8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un conjugado de neurturina que comprende una porción de poliol unida covalentemente a un producto de proteína neurturina humana o un fragmento biológicamente activo de la misma.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características <b>esenciales</b>                                                                                                                                                 | D1                                                                                                                                                                                                            | D2                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un conjugado de neurturina que comprende una porción de poliol unida covalentemente a un producto de proteína neurturina humana o un fragmento biológicamente activo de la misma. | Un conjugado de neurturina que comprende una porción de poliol unida covalentemente a la proteína neurturina humana o una variante de la misma.<br><br>(Resumen, Pág. 8, líneas 26-34 y Pág. 16, líneas 3-10) | Un conjugado de neurturina que comprende una porción de poliol unida covalentemente a la proteína neurturina humana o una variante de la misma.<br><br>(Pág. 16, líneas 10-20 y Pág. 22, líneas 3-32) |

Las características **esenciales** del conjugado de neurturina de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en los documentos D1 y D2 porque:

D1 divulga un conjugado de neurturina que comprende una porción de poliol unida covalentemente a la proteína neurturina humana o una variante de la misma (Resumen, Pág. 8, líneas 26-34 y Pág. 16, líneas 3-10).

D2 enseña un conjugado de neurturina que comprende una porción de poliol unida covalentemente a la proteína neurturina humana o una variante de la misma (Pág. 16, líneas 10-20 y Pág. 22, líneas 3-32).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en los documentos D1 o D2.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 8 y las reivindicaciones 13 – 24 no mencionan alguna característica que haga nueva al conjugado de neurturina de la reivindicación

Expediente 10-67268 1er Art 45

1, por lo cual se considera que no son nuevas.

### Nivel Inventivo (Art18 D486)

La **reivindicación 9** consiste en un conjugado de neurturina según la reivindicación 8, donde el cambio de aminoácido es entre los aminoácidos 47-69, preferiblemente 51-65 de la neurturina humana madura.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características <b>esenciales</b>                                                                                                                                         | D1                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un conjugado de neurturina según la reivindicación 8, donde el cambio de aminoácido es entre los aminoácidos 47-69, preferiblemente 51-65 de la neurturina humana madura. | Un conjugado de neurturina que comprende una porción de poliol unida covalentemente a la proteína neurturina humana o una variante de la misma.<br><br>(Resumen, Pág. 8, líneas 26-34 y Pág. 16, líneas 3-10) |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 9 porque divulga un conjugado de neurturina que comprende una porción de poliol unida covalentemente a la proteína neurturina humana o una variante de la misma para mejorar el tiempo de circulación de la proteína (Resumen, Pág. 8, líneas 26-34 y Pág. 16, líneas 3-10). D1 también enseña que el conjugado es útil para el tratamiento de la diabetes (Pág. 6, líneas 7-12).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y el conjugado de D1 consiste en que el cambio de aminoácido es entre los aminoácidos 47-69, preferiblemente 51-65 de la neurturina humana madura.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al conjugado de neurturina reclamado en esta solicitud porque no parecen presentar una mayor biodisponibilidad según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de conjugados de neurturina alternativos a los ya conocidos en D1.

Teniendo en cuenta que D1 ya divulgaba un conjugado de neurturina que comprende una porción de poliol, como polietilenglicol, unida covalentemente a la proteína neurturina humana o una variante de la misma, para mejorar el tiempo de

Expediente 10-67268 1er Art 45

circulación de la proteína (Resumen, Pág. 8, líneas 26-34 y Pág. 16, líneas 3-10); además que es bien conocido en el estado del arte que las reacciones de PEGilación sobre residuos de arginina es lenta, mientras que residuos como lisina son sitios usuales para la reacción con polietilenglicol<sup>1,2</sup>, y que los residuos ubicados en los dominios finger F1 y F2 son necesarios para la unión con el componente alfa del receptor GDNF<sup>3</sup>, la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, utilizar técnicas conocidas en el estado del arte como mutagénesis dirigida (D1, Pág. 15, líneas 8-11) para modificar residuos de arginina dentro de la secuencia de la neurturina humana madura, pero fuera de las regiones finger F1 y F2, para obtener más conjugados con un mejorado tiempo de circulación, manteniendo la actividad de la proteína.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 9 y en las reivindicaciones 10 – 12 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

## 9. Conclusión

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

| Item | Documento           | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta      |
|------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| D1   | <u>WO2005051415</u> | 1 – 24                     | Novedad y Nivel Inventivo |
| D2   | <u>WO9906064</u>    | 1 – 8 y 13 – 24            | 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito ,

1 F. Veronese. Peptide and protein PEGylation: a review of problems and solutions. Biomaterials, Vol.22, Pág. 405-417.

2 M. Roberts. Chemistry for peptide and protein PEGylation. Advanced Drug Delivery Reviews, Vol.54, Pág. 459-476.

3 R. Baloh. Functional Mapping of Receptor Specificity Domains of Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor (GDNF) Family Ligands and Production of GFRa1 RET-specific Agonists. The Journal of Biological Chemistry, Vol. 275, Pág. 3412-3420.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

  
**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

18 SET 2012

Elaborado por: Juan David Moncaleano   
Revisado por: Consuelo Leguizamón 