

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-43102- -6	FECHA: 2013-05-22 11:23:42
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN

Asunto: Radicación: 11-43102- -6
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 9193
 Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2009/60045				
Fecha de Presentación Internacional	08/10/2009				

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 9 a 82	07/Abril/2011
Reivindicaciones:	Folios 83 a 92	07/Abril/2011
Secuencias:	Folios 118 a 127	07/Abril/2011
Dibujos:	Folios 93 a 117	07/Abril/2011
Prioridad:	US 61 195 761	10/Octubre/2008

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

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 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. Para la presente solicitud se estudió todo el capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: "Mutantes FGF21 y uso de los mismos"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar compuestos con una vida media incrementada, útiles para tratar la obesidad y la diabetes tipo 2.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una proteína FGF21 caracterizada por tener al menos una sustitución de aminoácidos que es: a) un residuo de lisina en una o más de las posiciones 36, 72, 77, 126 y 175; b) un residuo de cisteína en una o más de las posiciones 37, 38, 46, 91, 69, 77, 79, 87, 91, 112, 113, 120, 121, 125, 126, 175, 170 y 179; c) un residuo de arginina en una o más de las posiciones 56, 59, 69 y 122; un residuo de glicina en la posición 170; e) un residuo de glicina en la posición 171; y combinaciones de a) – e).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 14/50

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales (c) – (d))

Teniendo en cuenta el artículo citado, los métodos para el tratamiento humano o animal hacen parte de la materia no patentable en éste país. Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 27 – 29, 57 – 59 y 83 – 85 no es patentable por tratarse de métodos de tratamiento en humanos.

De igual manera, las plantas y los animales o partes de los mismos hacen parte de la materia que no es patentable. El objeto de las reivindicaciones 3 – 4, 32 – 33 no es patentable debido a que hace referencia a una solicitud de patente de una célula huésped transformada que no está definida en términos de una línea celular.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones carecen de claridad y concisión por cuanto:

- 1) Una molécula de ácido nucleico debe ser caracterizada a partir de la secuencia nucleotídica de la misma más no por el polipéptido que codifica (reivindicación 1 y 30). Debe indicar además el número de identificación SEQ ID N°;
- 2) Una secuencia de aminoácidos debe reclamar una secuencia recombinante o modificada, por lo tanto, no debe ser una secuencia existente en la naturaleza. Las modificaciones de aminoácidos del polipéptido reclamado, así como combinaciones de las mismas, no deben ser detalladas en el texto de la reivindicación o de la descripción pues dificultan tener claridad sobre el alcance de la materia a proteger. Por el contrario, dichas modificaciones deben estar detalladas en la secuencia de aminoácidos completa, indicar el número de

identificación SEQ ID N°, y además ser indicado en la lista de secuencias (reivindicaciones 1, 9, 30, 38, 39, 60 y 61);

- 3) Un vector debe reclamarse con una identificación y una estructura definida, indicando al menos el tipo de vector y la secuencia de ácido nucleico que contiene, (reivindicaciones 2 y 31);
- 4) La célula huésped transformada, reclamada en las reivindicaciones 3 – 5 y 32 – 34 debe ser definida como una línea celular, y debe estar sustentada en la descripción;
- 5) Las reivindicaciones de procedimiento deben referirse a unas actividades organizadas en una serie de pasos de manera determinada. El proceso para producir un polipéptido descrito en las reivindicaciones 6 y 35 corresponde a un resultado a alcanzar, ya que se busca producir una proteína sin indicar las condiciones específicas en que debiera realizarse el cultivo de la célula, ni las características del medio que le permitieran a la célula producir la proteína de interés. Se sugiere caracterizar dicho proceso a partir de la secuencia lógica de etapas y por características y condiciones físicas, químicas y biológicas asociadas;
- 6) Una secuencia de ácido nucleico o de polipéptido no debe definirse a partir de porcentajes de identidad pues no permite tener claridad sobre la materia que se quiere proteger. Se sugiere reivindicarla por su estructura particular (Reivindicaciones 30 y 38);
- 7) Las reivindicaciones 7, 8, 36, 37 son inadmisibles ya que el polipéptido reclamado debe definirse a partir de su estructura particular y no por el procedimiento para su producción. Se solicita definir el polipéptido a partir de su secuencia de aminoácidos completa e indicar además el número de identificación SEQ ID N°;
- 8) Las reivindicaciones 11 – 24 y 40 – 54 definen un polipéptido por un resultado a alcanzar, que en este caso es la unión covalente de dicho polipéptido a uno o dos polímeros. Se recuerda al solicitante que un polipéptido debe definirse a partir de su secuencia de aminoácidos completa. En el caso de que se trate de una composición, debe estar definida a partir de su estructura y en términos de sus elementos esenciales y sus proporciones;
- 9) Según la descripción, la composición de la presente invención hace referencia a moléculas ancladas que comprenden dos secuencias del FGF21 mutadas y atadas entre sí con un polímero enlazador (Figura 7). Sin embargo a partir de las reivindicaciones 60 – 80 no se definen con claridad ni concisión las cualidades del polímero enlazador, los sitios de unión covalente de los polipéptidos a dicho polímero, ni las características estructurales de dicha composición. Se recomienda a la solicitante definir la composición por sus ingredientes esenciales (identidad y función), la proporción de sus ingredientes y eventualmente, su preparación.
- 10) Una formulación debe estar definida a partir de su estructura y en términos de sus elementos esenciales y sus proporciones. Se requiere tener en cuenta esto para definir la composición farmacéutica de las reivindicaciones 25 – 26, 55 – 56 y 81 – 82.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 30 diferentes grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- Grupos inventivos 1 a 5: Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido de secuencia SEQ ID No. 4 cuyo aminoácido de las posiciones 36, 72, 77, 126 o 175 es sustituido por un residuo de lisina. Reivindicaciones 1 a 56 parcialmente.
- Grupos inventivos 6 a 23: Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido de secuencia SEQ ID No. 4 cuyo aminoácido de las posiciones 37, 38, 46, 91, 69, 77, 79, 87, 91, 112, 113, 120, 121, 125, 126, 175, 170 o 179 es sustituido por un residuo de cisteína. Reivindicaciones 1 a 56 parcialmente.
- Grupos inventivos 24 a 27: Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido de secuencia SEQ ID No. 4 cuyo aminoácido de las posiciones 56, 59, 69 o 122 es sustituido por un residuo de arginina. Reivindicaciones 1 a 56 parcialmente.
- Grupos inventivos 28 a 29: Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido de secuencia SEQ ID No. 4 cuyo aminoácido de las posiciones 170 o 171 es sustituido por un residuo de glicina. Reivindicaciones 1 a 56 parcialmente. Reivindicaciones 1 a 56 parcialmente.
- Grupo inventivo 30: Una composición que comprende un dímero que comprende dos moléculas del polipéptido de secuencia SEQ ID No. 4 unidas entre sí por un enlazador. Reivindicaciones 1, 60 a 82 totalmente.

El único concepto común inventivo entre los diferentes grupos sería por lo tanto la sustitución de al menos un aminoácido en la proteína FGF21 humana (Número de acceso GenBank: AAQ89444 Fecha de publicación 03-OCT-2003), lo cual ya ha sido publicado con anterioridad en los documentos D1 y D3, por lo tanto no cumple con el requisito de novedad y nivel inventivo (ver análisis de patentabilidad).

Se le sugiere al 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, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El 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.

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: 10 de Octubre de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1 ¹	WO2008/121563	"Modified FGF21 polypeptides and their	9/Octubre/2008

1 http://www.patentlens.net/patentlens/patents.html?patnums=WO_2008_121563_A2

		uses"	
D2 ²	WO2005/091944	"Glycol linked FGF21 compounds"	6/Octubre/2005
D3 ³	WO2006/065582	"Muteins of fibroblast growth factor 21"	22/Junio/2006

El documento D1 enseña polipéptidos FGF21 que comprenden una o más sustituciones de aminoácidos que pueden estar unidos entre sí o a polímeros (Pág. 10 Párr. [24][25]).

El documento D2 enseña compuestos de FGF21 mutados que unidos covalentemente a al menos una molécula de polietilglicol (PEG) resultan en un incremento en la vida media comparado con compuestos FGF21 sin PEG. Dichas composiciones son útiles en el tratamiento de diabetes, obesidad y síndrome metabólico (Abstract).

El documento D3 enseña mutantes de FGF21 que tienen deamidación reducida comparada con la proteína silvestre (Pág 1 líneas 5-9).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 define “una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de secuencia SEQ N° 4 que tiene **al menos** una sustitución de aminoácidos que es:

- (a) un residuo de lisina en una o más de las posiciones 36, 72, 77, 126 y 175;
 - (b) un residuo de cisteína en una o más de las posiciones 37, 38, 46, 91, 69, 77, 79, 87, 91, 112, 113, 120, 121, 125, 126, 175, 170, y 179;
 - (c) un residuo de arginina en una o más de las posiciones 56, 59, 69, y 122;
 - (d) un residuo de glicina en la posición 170;
 - (e) un residuo de glicina en la posición 171;
- y combinaciones de (a) - (e).

De este modo, se entiende que la materia reclamada puede ser cualquier sustitución de aminoácidos de los mencionados anteriormente en la proteína FGF21 humana.

Grupo inventivo 28:

El documento D1 divulga previamente un ácido nucleico aislado que comprende un polipéptido de FGF-21 que tiene una sustitución del aminoácido de la posición 170 por una glicina (Pág. 14 Párr. [32], Pág. 18 Párr. [45]).

En este sentido, el grupo inventivo 28, el cual corresponde de forma idéntica al literal (d) de la reivindicación 1, no cumple con el requisito de novedad.

Grupos inventivos 7, 9 y 20:

El documento D2 divulga previamente un ácido nucleico aislado que codifica un polipéptido de FGF-21 que tiene una sustitución del aminoácido en las posiciones 38, 91 y 126 por una cisteína (Pág. 2 líneas 16 – 20).

En consecuencia, dado que polipéptido reivindicado se encontró idéntico a lo divulgado en el documento D2, los grupos inventivos en mención no son nuevos.

2 http://www.patentlens.net/patentlens/patents.html?patnums=WO_2005_091944_A2

3 http://www.patentlens.net/patentlens/patents.html?patnums=WO_2006_065582_A2

Nivel inventivo (Art18 D486)

Según la reivindicación 1, el concepto común inventivo de la presente solicitud es una “molécula de ácido nucleico que codifica para la proteína FGF21 humana que tiene al menos una sustitución de un aminoácido (...)” Fl. 83.

Las reivindicaciones 2, 5 - 8 reclaman respectivamente un vector que comprende dicha molécula; una célula procariota huésped que comprende dicho vector; y el proceso de producción del polipéptido.

La reivindicación 9 y sus dependientes (10 – 24) reclaman un polipéptido aislado que es el codificado por el ácido nucleico de la reivindicación 1 el cual puede estar unido a uno o dos polímeros, en donde dicho polímero es polietilglicol (PEG).

La reivindicación 25 reclama una composición farmacéutica que comprende el polipéptido aislado de la reivindicación 9 y un agente de formulación farmacéuticamente aceptado.

Grupos inventivos 1 a 29:

Los documentos D1, D2 y D3 se consideran en el estado de la técnica cercano a la presente solicitud puesto que en conjunto divulgan mutantes PEGilados de FGF21 obtenidos a partir de la sustitución de aminoácidos, que tienen un efecto en la estabilidad y la vida media de la molécula.

En el documento D1, se presentan divulgadas todas las posiciones reivindicadas en la presente solicitud (Pág. 11 Párr. [28]). El documento D2 divulga previamente un ácido nucleico aislado que codifica un polipéptido de FGF21 que tiene una sustitución del aminoácido en las posiciones 56, 59, 69 o 122 por una cisteína (Pág. 10 líneas 13 – 17). Y las posiciones 37, 69, 77, 79, 121 y 122, las cuales fueron modificadas en la presente solicitud, fueron también objeto de sustituciones de aminoácidos en el documento D3 (Pág. 3 líneas 6 – 15).

La diferencia entre los documentos mencionados y la invención de la presente solicitud, obedece a sustituciones de aminoácidos específicos en determinadas posiciones de la proteína FGF21. Por ejemplo, la diferencia entre el producto del documento D2 y la invención definida en los grupos inventivos 24 a 27 de la presente solicitud consiste en que en esta última, el residuo de las posiciones 56, 59, 69 o 122 es sustituido por una arginina.

Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja puesto que según lo mencionado en la descripción, a partir del ensayo ELK-Luciferasa para medir la actividad *in vitro*, las modificaciones de residuos de aminoácidos de la presente invención conducen a valores de EC50 mayores que los divulgados en la anterioridad (Fl. 70), sugiriendo que se requerían dosis mayores para lograr el efecto descrito en el documento D2.

El problema técnico objetivo de la presente solicitud consiste en la necesidad de mutantes de FGF21 que incrementen la estabilidad y la vida media de la proteína, alternativos a los ya conocidos.

Teniendo en cuenta que los documentos D1 o D2 o D3 ya divulgaban mutantes de FGF21 de vida media incrementada, la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, trucar o sustituir aminoácidos en posiciones ya conocidas en el estado de la técnica para obtener mutantes con la misma actividad.

De esta manera, la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 se considera obvia y no se considera con nivel inventivo.

La característica esencial de las reivindicaciones 2 y 5 - 8 ya había sido divulgada con anterioridad en el documento D3, el cual presenta un vector de expresión, una célula que transfecta establemente a dicho vector y un proceso para producir los mutantes de FGF21 humano a partir del cultivo de la célula huésped (Pág. 21 líneas 15-23). Por tanto dichas reivindicaciones carecen de nivel inventivo.

La característica esencial de las reivindicación 9 ya había sido divulgada con anterioridad en los documentos D1, D2 y D3, los cuales enseñan polipéptidos aislados que codifican para la proteína FGF21 con mutaciones que consisten en sustituciones de al menos un aminoácido ((D1: Pág. 11 Párr. [28]; D2: Pág. 10 líneas 13 – 17; D3: Pág. 3 líneas 6 – 15). De esta forma, la reivindicación 9 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 10 – 24 tampoco tienen nivel inventivo ya que su característica esencial había sido divulgada previamente en el documento D2, el cual presenta un polipéptido aislado que está covalentemente unido a al menos una molécula de PEG (Pág. 11 líneas 3-5; Pág.12 líneas 6-14).

La característica esencial de la reivindicación 25 ya se había enseñado con anterioridad en el documento D2 (Pág. 13 líneas 14-32; Pág. 14 línea 1-15). En consecuencia, la reivindicación 25 y la reivindicación 26 carecen de nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 30 a 56 no mencionan características adicionales, tampoco se consideran con nivel inventivo.

En consecuencia, los grupos inventivos 1 a 29 no cumplen con el requisito de nivel inventivo según el artículo Art18 D486.

Grupo inventivo 30:

La reivindicación 60 y sus dependientes reclaman una composición que comprende dos polipéptidos, según la reivindicación 9, que están unidos por un polímero enlazador o de anclaje, en donde dicho polímero es polietilglicol (PEG).

La reivindicación 81 reclama una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 60 y un agente de formulación farmacéuticamente aceptable.

Los documentos D1 y D2 se consideran en el estado técnico cercano a la invención puesto que divulgan polipéptidos de FGF21 enlazados a moléculas de PEG (Pág. 11 líneas 3-5; Pág.12 líneas 6-14).

La diferencia entre el producto del documento D2 y la composición de la presente solicitud consiste en que esta ultima emplea no uno sino dos polipéptidos unidos por dicho polímero PEG.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico esperado según el capítulo reivindicatorio, el cual menciona que los mutantes doblemente PEGilados tienen una farmacodinamia mejorada en comparación con los mutantes FGF21 anclados (Fl. 77).

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones farmacéuticas alternativas a las ya existentes, que causen una mayor reducción de

glucosa en sangre debido a un efecto prolongado de su acción, entiéndase como una mayor vida media, y que sean útiles para el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

Sin embargo, el documento D2 ya divulgaba composiciones dirigidas a dar solución a dicho problema puesto que disminuyen los niveles de glucosa en sangre y tienen una mayor vida media debida a la inducción de mutaciones de la proteína FGF21 y su anclaje a uno o más polímeros PEG. En concordancia, a partir de la actividad de los mutantes PEGilados del documento D2 resulta evidente que la composición reivindicada en la presente solicitud no revela un efecto sorprendente puesto que el tiempo de acción extendida es mayor en la anterioridad (Pág. 24 Tabla 4).

Adicionalmente, la unión de dos polipéptidos de FGF21 por medio de un enlazador (polímero) ya está divulgada en el documento D1 el cual refiere una mejora en la vida media terapéutica (Pág. 10 Párr. [25]-[26]).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los dímeros de FGF21 del documento D1 en la construcción de composiciones farmacéuticas del documento documento D2, para llegar así a dar solución al problema técnico objetivo.

En consecuencia, la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 60 resulta obvia y no se considera con nivel inventivo. Y dado que las reivindicaciones dependientes no aportan características adicionales, tampoco se consideran con nivel inventivo.

La característica esencial de la reivindicación 81 ya se había enseñado previamente en el documento D2 (Pág. 13 líneas 14-32; Pág. 14 línea 1-15). De esta manera, la reivindicación dependiente 82 también carece de nivel inventivo.

Se concluye que el grupo inventivo 30 carece de nivel inventivo según el artículo Art18 D486.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008/121563	1 (parcialmente)	Novedad
D2	WO2005/091944	1 (parcialmente)	Novedad
D1	WO2008/121563	1, 9, 30-56 y 60-82	Nivel inventivo
D2	WO2005/091944	1, 9-26, 30-56 y 60-82	Nivel inventivo
D3	WO2006/065582	1-2, 5-9 y 30-56	Nivel inventivo

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 de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, 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, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 2013-05-28

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon