
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05003891 00000002 Folios: 15
Fecha (AFD): 2005-06-10 16:43:39
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLET
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "POLIPEPTIDO T1249 PEGILADO".-Clase C07K 14/16.-Expediente número 05-003,891.-

1. Me refiero a mi memorial de 9 de Junio de 2005.
2. Anexo me permito presentar a usted documento completo del Reporte de Examen Preliminar Internacional, expedido el 24 de Junio de 2005, correspondiente a la solicitud Internacional número PCT/EP03/07711, actualmente en trámite de Fase Nacional en ese Despacho, bajo el número de la referencia, y la traducción correspondiente.
3. En consecuencia, ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor SuperIntendente,


ALICIA LLORED RICAURTE
T.P. 53.215

131

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21327	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/07711	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16.07.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 24.07.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07K14/16		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>7</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 24.01.2004	Fecha de terminación de este reporte 24.06.2005	
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk -Paya Bas Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Fuhr, C Teléfono No. +31 70 340 3510	

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-46 como se presentaron originalmente

Parte del listado de secuencias de la descripción, páginas

1-2 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números.

1-16 como se presentaron originalmente

Dibujos, Hojas

1/6-6/6 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☒ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☒ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones	1-16
	No : Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones	
	No : Reivindicaciones	1-16
Aplicabilidad industrial (IA)	Si : Reivindicaciones	1-16
	No : Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

1. **Re Item V**

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyen dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B1-6 348 568 (ANWER MOHMED K ET AL) 19 de Febrero 2002 (2002-02-19)

D2: F.M. Veronese, "Review - Peptide and protein PEGylation: ..", en Biomateriales 22, p. 405 - 417, pub. 2001

El documento D2 no se citó en el reporte de búsqueda internacional. Se anexa aquí una copia del documento.

1.1 **Novedad (Artículo 33(2) PCT)**

1.1.1. El objeto de la reivindicación 1 son los compuestos de la formula I en donde T1249, un péptido de 39 amino ácidos que tenga actividad VIH, es modificado en el N-terminus con un residuo glicol polietileno. El objeto de la reivindicación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos anteriormente mencionados y el objeto de la reivindicación 11 se ocupa de las composiciones farmacéuticas para la preparación de un medicamento para la inhibición de la infección VIH. Las reivindicaciones 2-6, 8-10 y 12-16 son dependientes de las reivindicaciones anteriormente mencionadas 1,7 y 11.

El objeto de todas las reivindicaciones tienen que considerarse como novedosas porque no se puede anticipar la técnica anterior. La solicitud entonces cumple el requerimiento del Artículo 33 (2) PCT.

1.2 **Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)**

1.2.1. La presente solicitud no cumple el criterio del Artículo 33(1), porque el objeto de la reivindicación 1 no implica un nivel inventivo en cuanto al Artículo 33(3) PCT.

1.2.2 Se considera que el documento D1 como la técnica anterior más cercana del objeto de la reivindicación 1 y revela el compuesto T1249 (ver 7. EJEMPLO en las columnas 60-67)

35

- 1.2.3. Por lo tanto el objeto de la reivindicación 1 difiere de este D1 conocido en cuanto a que el compuesto T1249 es modificado con un residuo de glicol polietileno en su ácido amino N-terminal. Los derivados reivindicados de T1249 han mejorado las propiedades farmacocinéticas, especialmente el tiempo de vida media aumentado y un margen reducido del cuerpo (ver páginas 43), último párrafo) mientras que retiene la actividad anti-VIH del T1249 no modificado (ver página 45, tercer y cuarto párrafo).
- 1.2.4. El problema a resolver por la presente invención puede por lo tanto considerarse como la obtención de los derivados T1249 que tienen propiedades farmacocinéticas.
- 1.2.5. No se puede considerar que la solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud implique un nivel inventivo (Artículo 33(3) por las siguientes razones. La modificación de péptidos y proteínas con glicol polietileno (pegilación) es una herramienta conocida para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los mencionados compuestos. El D2 revela que "cuando el PEG está adecuadamente ligado a un polipeptido, éste modifica muchas de sus características mientras que las principales funciones biológicas, tales como la actividad enzimática o reconocimiento receptor, pueden ser mantenidas. La conjugación PEG oculta la superficie de la proteína y aumenta el tamaño molecular del polipeptido, reduciendo entonces su ultra filtración renal, que previene el acercamiento a anticuerpos o antígenos que procesen células y que reduzcan la degradación por enzimas proteolíticas. Finalmente, el PEG transfiere a las moléculas sus propiedades físico-químicas y por lo tanto modifica también la biodistribución y la solubilidad de fármacos péptidos y no péptidos (página 405, columna derecha - página 496, columna izquierda, primer párrafo).
- 1.2.6 Se puede esperar la ampliación de las propiedades farmacocinéticas de un fármaco péptido como el T1249. Se puede considerar que la selección de un residuo específico PEG y su punto de adhesión al péptido puede modificarse para no colocar una carga indebida a la persona versada en la técnica. Este argumento es apoyado además por el hecho que el D1 revela derivados pegilados T1249 como el T1520 en donde se agrega una glicina al ácido amino N-terminal de T1249 y el residuo de lisina es reemplazado por arginina (ver tabla 2, columnas 47/48, compuestos T1250, T1529 y T1531).
- 1.2.7. El objeto de las reivindicaciones dependientes 2-6 no contiene ninguna característica técnica que pudiera sobrepasar la objeción de falta de nivel inventivo bajo el Artículo 33(3) PCT.
- 1.2.8 El objeto de las reivindicaciones 7-10 son composiciones farmacéuticas que

136

comprenden los compuestos de la reivindicación 1 y el objeto de las reivindicaciones 11-16 es el uso de dichas composiciones farmacéuticas para preparar un medicamento para la inhibición de la infección VIH. La inventiva de los dos sub-grupos de reivindicaciones depende de la inventiva de los compuestos que comprendan las composiciones farmacéuticas porque el D1 revela composiciones farmacéuticas que comprenden T 1249 aplicado a los primados (ver ejemplo 10.2.2 en columna 72) y la actividad antiviral VIH de la composición farmacéutica que comprende T1249 en un modelo de ratón (ver ejemplo 7.2.5 en columnas 65 y 66). Como los compuestos de las reivindicaciones 1-6 no son inventivos y porque las reivindicaciones que cubren las composiciones farmacéuticas y su uso no introduce ninguna característica técnica desconocida en la técnica, el objeto de las reivindicaciones 7-16 deben considerarse que carecen de nivel inventivo bajo el Artículo 33(3) PCT.

1.3 Aplicabilidad Industrial (Artículo 34(4) PCT

- 1.3.1. El objeto de las presentes reivindicaciones 1-10 se consideran industrialmente aplicables bajo el Artículo 34(4) PCT.
- 1.3.2. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 11-16 sobre si estas son o no industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de unos compuestos en tratamiento médico, pero puede permitir sin embargo reivindicaciones de un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico. A este respecto, el objeto de las reivindicaciones 11-16 es industrialmente aplicable en vista del EPO.

2 Re Item VII

Ciertos defectos en la solicitud internacional

- 2.1 El término NHT1249 usado a lo largo de las reivindicaciones y la descripción no es claro. El compuesto T1249 es definido como el péptido WQEW ... WEWF (ver página 6, párrafo 5) clarificando que se entiende que el T1249 significa opcionalmente el estar bloqueando la fenilalanina C-terminus con un grupo amino (ver página 7, párrafo 2). El término NHT1249 no es claro y/o equivoco porque este puede significar una

hidrazina tipo derivado del N-terminus del péptido. La definición del NHT1249 de la página 7, párrafo 5 y reivindicación 1 no clarifica su significado al manifestar que NHT1249 es un polipeptido covalentemente a través su grupo terminal α -amino". El problema permanece siempre sin importar si el compuesto de la fórmula (I) en la reivindicación 1 tiene o no una estructura hidrazina

PATENT COÖPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

138

Applicant's or agent's file reference Case 21327		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/18)	
International application No. PCT/EP 03/07711	International filing date (day/month/year) 16.07.2003	Priority date (day/month/year) 24.07.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07K14/18			
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application, . . .			
Date of submission of the demand 24.01.2004		Date of completion of this report 24.06.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018		Authorized Officer Fuhr, C Telephone No. +31 70 340-3510 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/07711**

139

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*);

Description, Pages

1-46 as originally filed

Sequence listings part of the description, Pages

1-2 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 as originally filed

Drawings, Sheets

1/6-6/6 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 46.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
☒ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/07711**

140

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-16
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-16
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-16
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

1 Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: US-B1-6 348 568 (ANWER MOHMED K ET AL) 19 February 2002 (2002-02-19)

D2: F.M. Veronese, 'Review - Peptide and protein PEGylation: ..', in Biomaterials 22, p. 405 - 417, pub. 2001

The document D2 was not cited in the international search report. A copy of the document is appended hereto.

1.1 Novelty (Article 33(2) PCT)

1.1.1 Subject matter of claim 1 are compounds of formula I wherein T1249, a peptide of 39 amino acids having anti HIV activities, is modified at the N-terminus with a polyethylene glycol residue. The subject matter of claim 7 deals with pharmaceutical compositions comprising above mentioned compounds and the subject matter of claim 11 deals with the use of above mentioned pharmaceutical compositions for the preparation of a medicament for the inhibition of HIV infection. Claims 2-6, 8-10 and 12-16 are dependent to the above mentioned claims 1, 7 and 11.

The subject matter of all claims has to be considered to be novel because no anticipation could be found in the prior art. The application thus meets the requirement of Article 33(2) PCT.

1.2 Inventive step (Article 33(3) PCT)

1.2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

1.2.2 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and discloses compound T1249 (see 7. EXAMPLE in columns 60 -

142

- 67).
- 1.2.3 The subject-matter of claim 1 therefore differs from this known D1 in that the compound T1249 is modified with a polyethylene glycol residue at its N-terminal amino acid. The claimed derivatives of T1249 have improved pharmacokinetic properties, namely an increased half-life time and a reduced clearance from the body (see page 43, last paragraph) while retaining the anti HIV activity of the unmodified T1249 (see page 45, 3rd and 4th paragraph).
- 1.2.4 The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of T1249 derivatives having improved pharmacokinetic properties.
- 1.2.5 The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons. The modification of peptides and proteins with polyethylene glycol (pegylation) is a known tool to improve pharmacokinetic properties of said compounds. D2 discloses that 'when PEG is properly linked to a polypeptide, it modifies many of its features while the main biological functions, such as enzymatic activity or receptor recognition, may be maintained. PEG conjugation masks the protein's surface and increases the molecular size of the polypeptide, thus reducing its renal ultrafiltration, preventing the approach of antibodies or antigen processing cells and reducing the degradation by proteolytic enzymes. Finally, PEG conveys to molecules its physico-chemical properties and therefore modifies also biodistribution and solubility of peptide and non-peptide drugs' (page 405, right column - page 406, left column, 1st paragraph).
- 1.2.6 The improvement of the pharmacokinetic properties of a peptide drug like T1249 upon pegylation could thus be expected. The choice of a specific PEG residue and its point of attachment to the peptide to be modified can be considered to put no undue burden on the person skilled in the art. This argument is further supported by the fact that D1 discloses pegylated T1249 derivatives like T1520 wherein a glycine is added to the N-terminal amino acid of T1249 and the lysine residue are replaced by arginine (see table 2, columns 47/48, compounds T1250, T1529, and T1531).
- 1.2.7 The subject matter of dependent claims 2-6 does not contain any technical features which could overcome the objection of lack of inventive step under Article 33(3) PCT.
- 1.2.8 The subject matter of claims 7-10 are pharmaceutical compositions comprising

the compounds of claim 1 and the subject matter of claims 11-16 is the use of said pharmaceutical compositions to prepare a medicament for the inhibition of HIV infection. The inventivity of both subsets of claims depends on the inventivity of the compounds the pharmaceutical compositions comprise, because D1 discloses pharmaceutical compositions comprising T1249 applied to primates (see example 10.2.2 in column 72) and the HIV antiviral activity of a pharmaceutical composition comprising T1249 in a mouse model (see example 7.2.5 in columns 65 and 66). As the compounds of claims 1-6 are not inventive, and because the claims covering pharmaceutical compositions and their use do not introduce any technical features unknown to the art, the subject matter of claims 7-16 must be regarded to lack inventive step under Article 33(3) PCT.

1.3 Industrial applicability (Article 34(4) PCT)

- 1.3.1 The subject matter of present claims 1-10 is considered to be industrially applicable under Article 34(4) PCT.
- 1.3.2 For the assessment of the present claims 11-16 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment. In this regard, the subject matter of claims 11-16 is industrial applicable in the view of the EPO.

2 Re Item VII

Certain defects in the international application

- 2.1 The term NHT1249 used throughout the claims and description is unclear. The compound T1249 is defined as the peptide WQEW...WEWF (see page 6, paragraph 5), with further clarification that T1249 shall be understood to mean optionally being blocked at the phenylalanine C-terminus with an amino group (see page 7, paragraph 2). The term NHT1249 is unclear and/or misleading because it could mean a

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/07711

144

hydrazine type derivative of the N-terminus of the peptide. The definition of NHT1249 on page 7, paragraph 5 and in claim 1 does not clarify its meaning by stating that 'NHT1249 is a T1249 polypeptide covalently bound through its terminal α -amino group'. The problem remains whether the compound of formula (I) in claim 1 has a hydrazine structure or not.