

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15901

Ref. Expediente N° 16109193

Señor(a)
NAUREX, INC.
notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com

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/US2014/062367				
Fecha de Presentación Internacional	27 de octubre 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	16-109193-0000-0000	28 de abril de 2016
Reivindicaciones:	16-109193-0000-0000	28 de abril de 2016
	16109193	29 de agosto de 2016
	16109193	18 de octubre de 2017

Oficio N° 15901

Ref. Expediente N° 16109193

Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/896,308 Fecha: 28 de octubre de 2013
----------------	--

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

4. Objeto de la invención

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 la 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. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 53 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 16109193 del 18 de octubre de 2017), para las cuales la solicitante presenta recibo de pago No. 16-0013736 con el que solicita que se realice nuevo examen de patentabilidad en cumplimiento a lo establecido en la Resolución 3719 del 2016

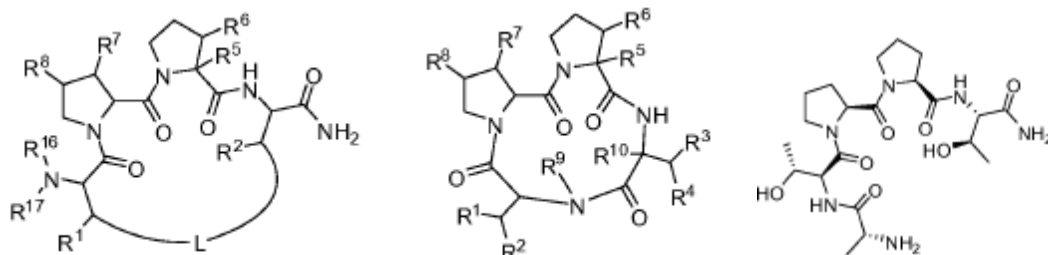
Título de la solicitud: “COMPUESTOS PÉPTIDOS CÍCLICOS COMO MODULADORES DE NMDA” (Radicado N°. 16109193 del 18 de octubre de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de compuestos más potentes/específicos y novedosos en la técnica que sean capaces de unirse al sitio de unión a la glicina de los receptores NMDA y que proveen beneficios farmacéuticos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos representados entre otras por las fórmulas:

Oficio N° 15901

Ref. Expediente N° 16109193



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K38/12; C07K5/126; C07K7/56; A61K38/00.

5. De la solicitud de patente

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

Las reivindicaciones 1, 12, 29, 33, 36, 47, 48 carecen de los requisitos de concisión y sustento descriptivo, debido a que la materia reivindicada abarca una indeterminada cantidad de sustituyentes que no han sido limitados de manera apropiada. Las reivindicaciones comprenden por lo tanto compuestos para los que no existe soporte descriptivo, no hay evidencia de posesión de los mismos por parte de la solicitante y no se puede determinar tampoco la utilidad de gran parte de la materia reivindicada ya que no existen ensayos que demuestren que estos compuestos son una solución al problema planteado a pesar de las significativas variaciones estructurales propuestas. A pesar del requerimiento previamente realizado la solicitante persiste en utilizar términos funcionales no limitados adecuadamente para los radicales de cada una de estas reivindicaciones. Esta objeción se mantendrá hasta que cada radical sea limitado apropiadamente con fundamento en la materia ejemplificada y ensayada.

Los siguientes radicales deben ser limitados definiendo el tamaño de los anillos, el tipo de heteroátomos y las longitudes de las cadenas en términos del número mínimo y máximo de átomos de carbono que las conforman:

Alifático, heteroalifático, heteroarilo, acilo, arilo, cicloalquilo, alquilsulfonilo y arilsulfonilo.

La expresión “sustituido” debe ser claramente limitada especificando los radicales que la conforman, apropiadamente definidos.

Las reivindicaciones 27, 28 30 y 31 se presentan como reivindicaciones independientes, la solicitante debe generar dependencia de estas a la reivindicación que comprende la estructura general de los compuestos reclamados.

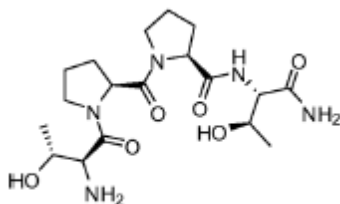
La reivindicación 36 indica que X2 es un catión divalente que es hidrógeno. Esto no es claro porque el H solo posee un electrón. De igual forma, la expresión “un catión

Oficio N° 15901

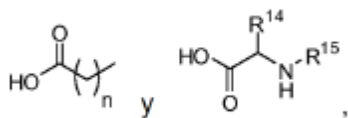
Ref. Expediente N° 16109193

monovalente” es ambigua y no limita el alcance de la solicitud. Por su parte “un par de electrones o una combinación de estos” es confusa y no define apropiadamente la materia reclamada. Se sugiere definir químicamente los cationes por su estructura química o nombre IUPAC.

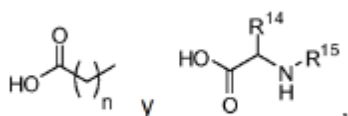
La reivindicación 48 reclama una composición que comprende un primer compuesto:



y un segundo compuesto seleccionado de:



Esta reivindicación 48 carece de claridad ya que corresponde a una composición de combinación de dos agentes, mientras que las reivindicaciones precedentes corresponden a compuestos específicos. Si bien la reivindicación 47 menciona un compuesto en que X corresponde a uno de entre



La materia ahora reivindicada en la cláusula 48 es diferente de los compuestos de la reivindicación 47 ya que se trata de las moléculas individuales.

La reivindicación 49 reivindica un compuesto por lo cual no puede ser dependiente de la reivindicación 48 en la que se reclama una composición.

Es pertinente reiterar a la solicitante que, si bien una invención no está limitada por los ejemplos allí ilustrados, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado corresponde a una generalización de carácter especulativo.

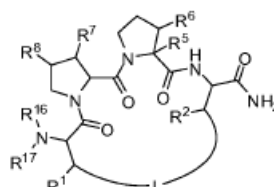
6. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

Oficio N° 15901

Ref. Expediente N° 16109193

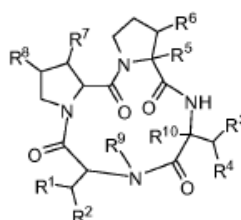
La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4, grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:



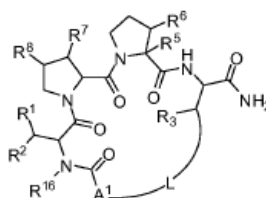
1° Compuestos representados por la estructura

(Reiv. 1 a 11)



2° Compuestos representados por la estructura

(Reiv. 12 a 27)



3° Compuestos representados por la estructura

(Reiv. 29 a 31)

4° Los demás compuestos peptidil de cadena abierta que no se encuentran representados por algunas de las estructuras anteriores y composiciones que los contiene (Reiv. 32 a 53)

Los grupos inventivos 1 a 4 carecen de unidad de invención debido a que los compuestos de estos grupos no comparten una estructura común esencial. Adicionalmente, la posición del sustituyente $-N-R_{16}R_{17}$ del grupo inventivo difiere de lo propuesto para los grupos 2, 3 y 4. De igual forma el grupo 2 carece del grupo enlazante $-L-$. Por lo tanto, los grupos propuestos carecen de un elemento técnico esencial común.

Por otra parte, debido a la amplia variabilidad propuesta dentro de cada uno los grupos inventivos presentados esta Superintendencia podría presentar un nuevo requerimiento por falta de unidad de invención para el grupo seleccionado por la solicitante, por lo cual se sugiere seleccionar un único grupo farmacofórico con una estructura esencial común.

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

Oficio N° 15901

Ref. Expediente N° 16109193

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: 28 de octubre de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	WO2012/149389	“Methods of treating alzheimer's disease, huntington's disease, autism, or other disorders”	01/11/2012
D4	Current Medicinal Chemistry, Volume 9, Number 9, 1 May 2002, pp. 963-978(16)	“Converting a Peptide into a Drug: Strategies to Improve Stability and Bioavailability”	Mayo / 2002

El documento D3¹ representa un método para tratar el alzheimer y otros desordenes mediados por el receptor NMDA.

El documento D4² discute las diferentes técnicas que permiten transformar un péptido en un fármaco con ventajas frente al conocido incluyendo la ciclación (resumen).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

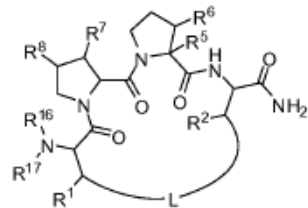
Grupo inventivo 1

1 <https://patents.google.com/patent/WO2012149389A2/en>

2 <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmc/2002/00000009/00000009/art00005>

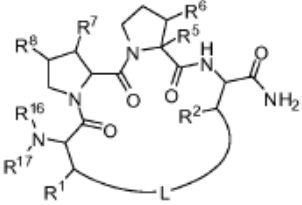
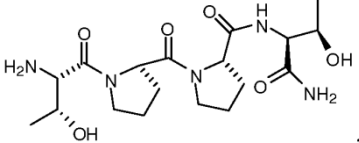
Oficio N° 15901

Ref. Expediente N° 16109193



La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de fórmula

”

Características esenciales	D3	D4
Reiv. 1 Un compuesto peptídico de la fórmula:  L es -O-(alquiloC1-C20)-O-; o -O-[(alquiloC1-C6)-O]_n-, en el que n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,	Derivados de: 	Enseña diferentes técnicas para modificación de péptidos entre las que se incluye la ciclación, lo cual reduce la flexibilidad conformacional, y puede incrementar la potencia, selectividad, estabilidad y biodisponibilidad al igual que la permeabilidad a la membrana celular.

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga péptidos de rapestinel (Glyx-13 o BV-101) los cuales son agonistas parciales del receptor NMDA útiles para tratar padecimientos relacionados con dicho receptor (Párr. 0010, Reiv. 1)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D3 consiste en que la presente solicitud propone modificaciones estructurales alternativas que consisten en la ciclación de los péptidos para obtener profármacos de los mismos mediante una estructura variable representada como -L-.

El efecto que logra el incluir esta diferencia no se puede determinar toda vez que la presente solicitud carece de estudios experimentales, los ejemplos 12 a 15 tan solo describen el protocolo experimental que se diseñó, pero no se ensayó ninguno de los compuestos reclamados, por lo cual no es posible evaluar si la materia es una solución al problema técnico y las eventuales ventajas.

Oficio N° 15901

Ref. Expediente N° 16109193

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto divulgado en D3 para proveer profármacos alternativos moduladores de los receptores NMDA que se unen a través del enlace de glicina.

Sin embargo, el documento D4 discute las técnicas de modificación de péptidos que permiten mejorar sus propiedades farmacológicas. Entre estas técnicas se incluye la ciclación de péptidos para obtener formas homodéticas o heterodéticas. Entre las técnicas más comunes se incluye la incorporación de cisteínas y grupos tiol. La facilidad de sintetizar fármacos cíclicos análogos a un péptido lineal depende de la secuencia, la composición de aminoácidos y la longitud del péptido (págs. 967 y 968). De igual forma, los linkers comúnmente utilizados para obtener este tipo de productos ya son conocidos³.

La descripción presentada con la presente solicitud carece de evidencia de algún efecto técnico, ya que ninguno de los compuestos ha sido evaluado. Por lo tanto, no existe información relacionada con la utilidad de ninguno de los compuestos reclamados como solución ventajosa al problema técnico en comparación con el arte previo. Del mismo modo, la descripción también carece de evidencia que permita evaluar la conservación de la actividad de los compuestos como agonistas parciales del receptor NMDA, a pesar de la elevada variabilidad estructural propuesta para los mismos. Por otra parte, no se divulga que los péptidos cíclicos de la reivindicación 1 y sus dependientes sean terapéuticamente activos, ni existe información de la síntesis de los mismos para todas las variables estructurales propuestas, por lo cual se entiende que la solicitante espera obtener agentes alternativos a los divulgados en D3 con la expectativa de modificar sus propiedades farmacológicas utilizando las técnicas que divulga el documento D4

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, está en capacidad de aplicar las técnicas de ciclación de péptidos propuestas por D4 sobre las moléculas divulgadas en D3 para obtener fármacos con propiedades alternativas y llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no aportan ninguna característica que haga inventiva la solicitud, por lo cual carecen de nivel inventivo.

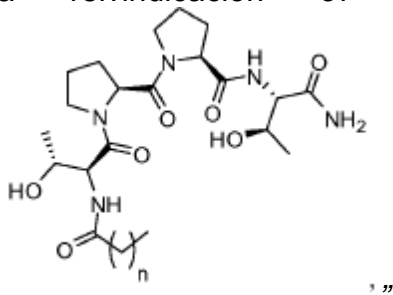
Grupo inventivo 4:

3 https://patents.google.com/patent/US5672584A/en?q=prodrugs&q=protein&q=cycl*

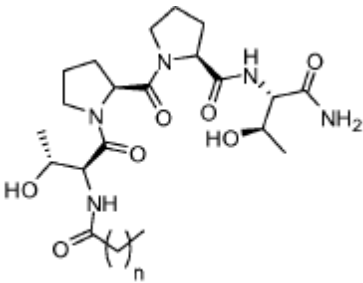
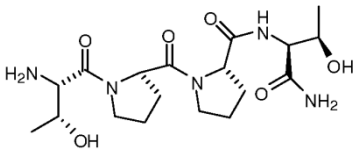
Oficio N° 15901

Ref. Expediente N° 16109193

La reivindicación 37 consiste en: “Un compuesto de fórmula



”

Características esenciales	D3	D4
Reiv. 37 Un compuesto peptídico de la fórmula: 	Derivados de: 	Enseña diferentes técnicas para modificación de péptidos entre las que se incluye la modificación N-termina, la estrategia de protección terminal ha sido ampliamente usada para proveer estabilidad enzimática cuando se desarrollan fármacos peptídicos (pág. 967)

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 37 porque divulga los péptidos de rapestinel (Glyx-13 o BV-101) los cuales son agonistas parciales del receptor NMDA útiles para tratar padecimientos relacionados con dicho receptor (párr. 0010, reiv. 1)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 37 y el compuesto de D3 consiste en que la presente solicitud propone modificaciones estructurales alternativas

El efecto que logra el incluir esta diferencia no se puede determinar toda vez que la presente solicitud carece de estudios experimentales, los ejemplos 12 a 15 tan solo describen el protocolo experimental que se diseñó, pero no se evidencia que ninguno de los compuestos propuestos hayan sido evaluados y por lo tanto no existe información relacionada con la utilidad de ninguno de los compuestos reclamados como solución al problema técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto divulgado en D3 para proveer agentes moduladores de los receptores NMDA que se unen a través del enlace de glicina.

Por su parte, el documento D4 discute las técnicas de modificación de péptidos que permiten mejorar sus propiedades farmacológicas. Entre estas técnicas se incluye la

Oficio N° 15901

Ref. Expediente N° 16109193

modificación de los grupos N- y C-, la protección terminal es una técnica ampliamente usada para proveer estabilidad enzimática en el desarrollo de fármacos peptídicos (pág. 967).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, está en capacidad de aplicar las técnicas protección terminal propuestas por D4 sobre las moléculas divulgadas en D3 para obtener fármacos con propiedades alternativas y llegar así al objeto de la reivindicación 37 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, está en capacidad de proveer agentes con supuesta actividad moduladora de NMDA con fundamento en la estructura general propuesta por D3 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 37 a 40 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

9. Conclusión

Las reivindicaciones 1 – 11 y 37 - 40 son afectadas por Nivel inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 8 de este Oficio.

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	WO2012/149389	1-11 y 37 - 40	Nivel Inventivo
D4	Current Medicinal Chemistry, Volume 9, Number 9, 1 May 2002, pp. 963-978(16)	1-11 y 37 - 40	Nivel Inventivo

10.Respuesta a los argumentos del señor solicitante

En cuanto tiene que ver con la falta de nivel inventivo la solicitante manifiesta que con relación a la falta de estudios experimentales y de ejemplos de síntesis la solicitud describe métodos generales para sintetizar los compuestos. También se describen métodos de tratamiento y los ensayos experimentales respectivos.

Al respecto esta Superintendencia mantiene su objeción ya que los ejemplos generales de síntesis (ejemplos 1 a 11) no sustentan la elevada variabilidad estructural propuesta para los cuatro grupos inventivos reclamados. En cuanto a los métodos de tratamiento, esta Superintendencia cree que la solicitante se refiere a los ejemplos 12 a 15, que discuten la metodología del ensayo de unión de ³H] MK-801, el estudio de corrientes del receptor NMDA, el ensayo de potenciación a largo plazo (LTP) y la prueba de Porsolt. Como se indicó estas son solo las descripciones de las metodologías, pero la solicitante no divulga los resultados de los ensayos para los compuestos representativos de la solicitud que permita compararlos con la solución propuesta en

Oficio N° 15901

Ref. Expediente N° 16109193

el arte previo. Por lo tanto, la descripción carece de evidencia de un efecto técnico sorprendente de la materia reclamada y de que estos compuestos sean una solución al problema técnico a pesar de la elevada variabilidad estructural propuesta y de las modificaciones evidentes que se derivan del arte previo.

En cuanto a los documentos D3 y D4 la solicitante indica que estos no afectan el nivel inventivo ya que D4 no enseña modificar específicamente los péptidos glyx.

Esta Superintendencia encuentra irrelevante el argumento expuesto por la solicitante, toda vez que evalúa el arte previo como documentos independientes y no visualiza la información existente en conjunto. Como se ha explicado, el documento D4 provee enseñanza para que la persona versada en la materia se vea motivada a realizar modificaciones sobre la estructura de péptidos conocidos con la finalidad de modificar las propiedades de estos. El documento D4 discute técnicas tales como la ciclación de péptidos para obtener formas homodéticas o heterodéticas análogas a los compuestos conocidos. Entre las técnicas más comunes de modificación de péptidos D4 divulga la incorporación de cisteínas y grupos tiol. Adicionalmente, el documento D4 da a conocer que la facilidad de sintetizar fármacos cíclicos análogos a un péptido lineal depende de la secuencia, la composición de aminoácidos y la longitud del péptido (Págs. 967 y 968). Por lo tanto, la persona versada en la materia enfrentada a la necesidad de proveer agentes alternativos a los divulgados en D3 utilizaría las técnicas de modificación de péptidos discutidas en D4 con la expectativa razonable de proveer fármacos biológicamente activos. Adicionalmente, frente a la falta de evidencia de que los compuestos reclamados sean modificadores del modulador de NMDA como lo afirma la solicitante, este Despacho considera que la solicitud carece del requisito de 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.

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.

Oficio N° 15901

Ref. Expediente N° 16109193

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: LEONARDO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
Revisado: ANDRÉS GIL HELFFHRITZ
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ