

**REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6670

Ref. Expediente N° 15303915

Señor (a)  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
Immanzanoj@unal.edu.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION

|                                     |     |                               |  |             |  |
|-------------------------------------|-----|-------------------------------|--|-------------|--|
| Patente de Invención                | PT  | Patente de Modelo de Utilidad |  |             |  |
| Vía Nacional                        | NAL |                               |  |             |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             |     | Capítulo I                    |  | Capítulo II |  |
| No. Solicitud Internacional         |     |                               |  |             |  |
| Fecha de Presentación Internacional |     |                               |  |             |  |

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:           | 15-303915-00000-0000 | 22 de diciembre de 2015 |
|                        | NC2016/0005688       | 22 de diciembre de 2016 |
| Reivindicaciones:      | 15-303915-00000-0000 | 22 de diciembre de 2015 |
|                        | NC2016/0005688       | 22 de diciembre de 2016 |
| Dibujos:               | 15-303915-00000-0000 | 22 de diciembre de 2015 |
|                        | NC2016/0005688       | 22 de diciembre de 2016 |
| Listado de secuencias: | 16-303915-00000-0000 | 22 de diciembre de 2015 |
|                        | NC2016/0005688       | 22 de diciembre de 2016 |

**REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6670

Ref. Expediente N° 15303915

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

Se aceptan las modificaciones al capítulo reivindicatorio y descriptivo presentadas el 22 de diciembre de 2016 mediante radicado NC2016/0005688, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

**3. 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 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. En el presente caso, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 12 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2016/0005688 del 22 de diciembre de 2016).

Título de la solicitud: "PEPTIDOS SINTÉTICOS MODULADORES DEL RECEPTOR NMDA".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar nuevos fármacos dirigidos hacia los diferentes sitios moduladores del receptor NMDA para regular los procesos involucrados en las patologías dependientes de dicho receptor.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona dos péptidos sintéticos antagonistas del receptor NMDA que tienen la SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3, y un péptido agonista del receptor NMDA de SEQ ID NO: 4, derivados de conantokina G.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 38/10, C07K 7/08.

**4. De la solicitud de patente**

**REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6670

Ref. Expediente N° 15303915

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

La reivindicación 10 carece de sustento porque menciona que el extremo C-terminal de los péptidos está amidado, sin embargo, en el capítulo descriptivo se menciona expresamente que el extremo C-terminal de los péptidos de SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3 no está amidado. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Las reivindicaciones 11 y 12 mencionan que los aminoácidos que conforman los péptidos presentan configuración tipo L o configuración tipo D, respectivamente, lo cual no se menciona en el capítulo descriptivo. Se sugiere incorporar dicha información al capítulo descriptivo para dar sustento a las reivindicaciones.

**Descripción (Art. 28 y 29 D 486)**

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, puesto que no se especifica si los aminoácidos que conforman los péptidos se encuentran en configuración tipo L o tipo D. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y especificar el tipo de configuración de los aminoácidos para dar sustento a las reivindicaciones.

**5. Unidad de invención (Art. 25 D 486)**

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos, los cuales están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo 1: (Reivindicaciones 1 a 6 (total) y 9 a 12 (Parcial)) Un péptido de 17 aminoácidos, caracterizado por tener la secuencia SEQ ID NO: 2 y ser antagonista del receptor NMDA, donde el antagonismo es selectivo hacia la subunidad GluN2B del receptor NMDA. Un péptido caracterizado por tener la secuencia SEQ ID NO: 3 y ser antagonista del receptor NMDA, donde el antagonismo es selectivo hacia la subunidad GluN2B y GluN2A del receptor NMDA.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6670

Ref. Expediente N° 15303915

Grupo 2: (Reivindicaciones 7 y 8 (Total) y 9 a 12 (Parcial)) Un péptido caracterizado por tener la secuencia SEQ ID NO: 4 y ser agonista del receptor NMDA.

El único concepto común inventivo entre los dos grupos: péptidos moduladores del receptor de NMDA derivados de conantokina G, ya había sido divulgado con anterioridad en el documento US5830998. Así mismo, los péptidos difieren estructuralmente, tal como se evidencia en el alineamiento de la Figura 1.

**Figura 1** Alineamiento de las SEQ ID NO: 2, 3 y 4 de la solicitud

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```

W02017109756_2  -----GEDDLQDNQDLIRDKSN
W02017109756_3  -----GEDDYQDAQDLIRDKSN
W02017109756_4  KLGMRSSELQIDNQDAD-----
                  . * : : : **
  
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

|                   |        |        |        |
|-------------------|--------|--------|--------|
| 1: W02017109756_2 | 100.00 | 88.24  | 25.00  |
| 2: W02017109756_3 | 88.24  | 100.00 | 25.00  |
| 3: W02017109756_4 | 25.00  | 25.00  | 100.00 |

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, lo cual se encuentra sustentado por medio de pruebas técnicas en el capítulo descriptivo.

## **6. Determinación del Estado de la Técnica**

Página 4 de 9



**REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6670

Ref. Expediente N° 15303915

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de patente: 22 de diciembre de 2015, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento                   | Título                                                                                                                       | Fecha de Publicación |
|------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US5830998                   | "Allosteric modulators of the NMDA receptor and their use in the treatment of CNS disorders and enhancement of CNS function" | 03/noviembre/1998    |
| D2   | Blandl <i>et al.</i> (1998) | "NMDA-receptor antagonist requirements in conantokina-G"                                                                     | 18/septiembre/1998   |

El documento D1<sup>1</sup> divulga compuestos y composiciones para modular la función del receptor NMDA que comprenden conantokina-G y derivados de la misma; métodos para modular la función del receptor NMDA y métodos para tratar desórdenes neuropsicofarmacológicos, usando los compuestos y composiciones de la invención; así como un método para explorar compuestos capaces de unirse a un nuevo sitio de modulación alostérica (Abstract).

El documento D2<sup>2</sup> divulga variantes del péptido de 17 aminoácidos que comprende residuos de gamma carboxiglutamato, conantokina-G, con el objetivo de determinar aquellas características que son importantes para su actividad antagonista del receptor de NMDA y para la adopción de su conformación de  $\alpha$  hélice dependiente de cationes divalentes (Abstract).

## **7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D 486)**

### **Examen de patentabilidad con respecto al Grupo 1**

#### **Nivel Inventivo (Art. 18 D 486)**

1 [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5830998A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19981103&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5830998A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19981103&DB=&locale=en_EP)

2 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579398010771>



**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6670

Ref. Expediente N° 15303915

La reivindicación 1 consiste en: “*Un péptido de 17 aminoácidos, caracterizado por tener la secuencia SEQ ID NO: 2*” (Radicado N° NC2016/0005688 del 22 de diciembre de 2016).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características Esenciales   | D1                                                                                                                                     | D2                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un péptido de 17 aminoácidos | Un péptido de 17 aminoácidos (Col. 12, líneas 43 y 44)                                                                                 | Un péptido de 17 aminoácidos (Pág. 258, Tabla 1)                                                                                                                                                                                           |
| SEQ ID NO: 2                 | SEQ ID NO: 5 (Col. 26, Tabla I)<br>La SEQ ID NO: 5 presenta 70.59% de identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (Ver alineamiento) | Los residuos de ácido gamma carboxiglutámico de las posiciones 7, 10 y 14 no son importantes en la unión del péptido al receptor de NMDA (Pág. 260, col. izq. líneas 10 y 11, col. der., líneas 1 a 4, Pág. 261, Col. izq., líneas 7 a 9). |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un péptido derivado de conantokina G que presenta 70.59% de identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud, tal como se evidencia en el alineamiento de la Figura 2. El péptido de SEQ ID NO: 5 presenta sustituciones de los residuos de ácido gamma carboxiglutámico de las posiciones 3, 4, 7, 10 y 14 por residuos de ácido glutámico (Col. 26, Tabla I).

**Figura 2** Alineamiento SEQ ID NO: 2 de la solicitud con la SEQ ID NO: 5 del documento D1

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```

US5830998A_5      GEEELQENQELIREKSN
W02017109756_2    GEDDLQDNQDLIRDKSN
                  ** : : ** : ** : ** : **

```

**REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6670

Ref. Expediente N° 15303915

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

|                   |        |        |
|-------------------|--------|--------|
| 1: US5830998A_5   | 100.00 | 70.59  |
| 2: W02017109756_2 | 70.59  | 100.00 |

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el péptido divulgado en D1 consiste en que los aminoácidos de las posiciones 3, 4, 7, 10 y 14 del péptido reclamado en la solicitud corresponden a ácido aspártico, mientras que en el péptido divulgado en D1 corresponden a ácido glutámico.

No se evidencia un efecto técnico asociado al hecho de que el péptido contenga ácido aspártico en las posiciones 3, 4, 7, 10 y 14, puesto que, tanto el péptido de la solicitud como el péptido divulgado en D1 actúan como antagonistas del receptor NMDA a concentraciones altas (Col. 20, líneas 52 a 59) y el péptido divulgado en D1 presenta un valor de  $IC_{50}$  de 8.5  $\mu$ M (Col. 27, Tabla II), que es menor al reportado para el péptido de la solicitud ( $IC_{50}$  de 113  $\mu$ M).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el péptido conocido en D1 para obtener un péptido antagonista del receptor NMDA alternativo”.

Sin embargo, el desarrollo de péptidos antagonistas del receptor NMDA alternativos ya se encuentra divulgado el documento D2, que se refiere a variantes de la conantokina G en los cuales se realizan varias sustituciones de los residuos de ácido gamma carboxiglutámico por alanina o por ácido glutámico (Pág. 258, Tabla1) y donde se evidencia que los residuos de ácido gamma carboxiglutámico de las posiciones 7, 10 y 14 no son importantes en la unión del péptido al receptor de NMDA (Pág. 260, col. izq. líneas 10 y 11, col. der., líneas 1 a 4, Pág. 261, Col. izq., líneas 7 a 9). Adicionalmente, se evidencia que los péptidos que comprenden sustituciones de ácido gamma carboxiglutámico por ácido glutámico carecen de la capacidad de formar estructuras de alfa hélice, puesto que tales residuos corresponden a sitios de unión de iones ( $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$ ), aunque la presencia de dichos sitios de unión no es un requisito para la neuroactividad de las conantokinas (Pág. 262, col. izq., líneas 12 a 25). Finalmente, las sustituciones de ácido glutámico por aspártico corresponden a

Página 7 de 9

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6670

Ref. Expediente N° 15303915

sustituciones conservativas, por tratarse ambos de residuos ácidos, lo cual se encuentra dentro del quehacer de la persona normalmente versada en la materia.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia interesada en obtener péptidos alternativos, aplicaría las enseñanzas relacionadas con los residuos importantes para la actividad antagonista de las variantes de conantokina del documento D2 realizando sustituciones conservativas de ácido glutámico a aspártico en las posiciones señalizadas del péptido divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2, 3 y 9 a 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al péptido de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

## 8. Conclusión

Las reivindicaciones 1 a 3 y 9 a 12 son afectadas por D1 y D2 de acuerdo a lo mostrado en el numeral 7 de este Oficio.

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

| Ítem | Documento                   | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | US5830998                   | 1 a 3 y 9 a 12             | Nivel inventivo      |
| D2   | Blandl <i>et al.</i> (1998) | 1 a 3 y 9 a 12             | 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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6670

Ref. Expediente N° 15303915

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.

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,



[DirectorName]  
**DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: TATIANA VARGAS RIVERA  
Revisado: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA  
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ