

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

Oficio N° 7732

Ref. Expediente N° 16109193

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

Asunto: PATENTE DE INVENCION - 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

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

Oficio N° 7732

Ref. Expediente N° 16109193

	16109193	29 de agosto de 2016
	16109193	18 de octubre de 2017
	16109193	22 de marzo de 2018
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 esta 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 11 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 16109193 del 22 de marzo de 2018).

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

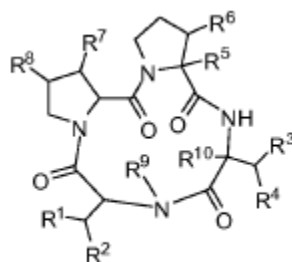
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7732

Ref. Expediente N° 16109193

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 (pág. 4 líneas 22 a 24 a pág. 5 líneas 1 a 3).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos representados por la fórmula:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K38/12.

5. De la solicitud de patente

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

La reivindicación 1 carece de concisión y sustento descriptivo, ya que reclama los hidratos de los compuestos reclamados. Sin embargo, la solicitud carece de información que permita verificar el verdadero desarrollo de dichos solvatos, ya que no se divulga el método que permite su obtención y no se caracteriza apropiadamente cada solvato incluyendo tipo de solvente y la relación de solvente/activo.

La expresión “sustituido” utilizada en la definición de los radicales R⁹ y R¹⁰ carece de concisión, debido a que no incluye la identidad de los sustituyentes ni la cantidad de los mismos.

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

Oficio N° 7732

Ref. Expediente N° 16109193

6. 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
D2	Pubchem	Compound Summary for CID	2007
D3	WO2012/149389	Methods of treating alzheimer's disease, huntington's disease, autism, or other disorders	01/11/2012
D4	Art. *	Converting a Peptide into a Drug: Strategies to Improve Stability and Bioavailability	Mayo / 2002

* Céline Adessi y Claudio Soto. "Converting a Peptide into a Drug: Strategies to Improve Stability and Bioavailability". Current Medicinal Chemistry, Volume 9, Number 9, 1 May 2002, pp. 963-978(16)

El documento D2¹ divulga el compuesto CID 14160063 el cual se encuentra comprendidos dentro del alcance de la actual reivindicación 1.

El documento D3² representa un método para tratar el alzheimer y otros desordenes mediados por el receptor NMDA.

1 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14160063#section=Top>

2 https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20121101&CC=WO&NR=2012149389A2&KC=A2

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7732

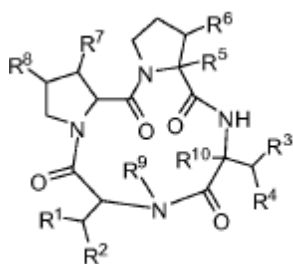
Ref. Expediente N° 16109193

El documento D4³ discute las diferentes técnicas que permiten transformar un péptido en un fármaco con ventajas frente al conocido (resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un compuesto peptídico de la fórmula:*



” (Radicado N°. 16109193 del 22 de marzo de 2018).

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

Características esenciales	D2
Un compuesto de la fórmula: en la que:	CID 14160063

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7732

Ref. Expediente N° 16109193

R1, R2, R3 y R4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno , halógeno; alquilo C1-C6 ; y -ORx, en el que Rx es hidrógeno; R5 y R6 son hidrógeno; R7 y R8 son hidrógeno; R9 y R10 son hidrógeno	
---	--

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de los compuestos de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Las reivindicaciones 2, 3, 5 y 6 no son nuevas porque la estructura divulgada en D2 enseña un átomo de H en la posición equivalente a R⁹ de la presente solicitud; un átomo de H en la posición equivalente a R¹⁰ de la presente solicitud; un grupo alquilo en cualquiera de las posiciones equivalentes a R¹, R² y R³; e H en los radicales correspondientes a R⁵ y R⁶ (ver estructura).

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 4 consiste en: *“El compuesto de la reivindicación 1-3, en el que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es hidroxilo”* (Radicado N°. 16109193 del 22 de marzo de 2018).

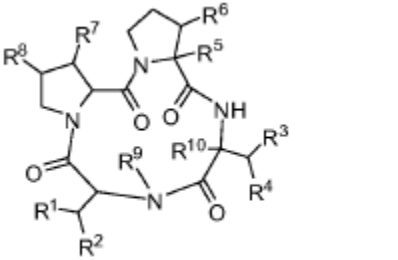
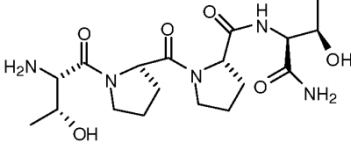
Características esenciales	D3	D4
Un compuesto peptídico de cualquiera de las reivindicaciones 1-3	Derivados de:	Enseña diferentes técnicas para modificación de péptidos entre las que se incluye la ciclación, lo cual reduce la flexibilidad conformacional, y puede incrementar la potencia,



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7732

Ref. Expediente N° 16109193

 en la que: al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es hidroxilo.		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 4 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), donde el radical que corresponde a R⁴ en la presente solicitud corresponde a un grupo hidroxilo (ver figura)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 4 y el compuesto de D3 consiste en que la presente solicitud propone la ciclación de los péptidos para obtener profármacos de los mismos.

El efecto que logra el incluir esta diferencia consiste en proveer compuestos con beneficio farmacéutico que sean capaces de unirse al sitio de unión a la glicina de los receptores NMDA.

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 compuestos con beneficio farmacéutico que sean capaces de unirse al sitio de unión a la glicina de los receptores NMDA?

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

Oficio N° 7732

Ref. Expediente N° 16109193

Sin embargo, las técnicas de modificación de péptidos que permiten mejorar su estabilidad y sus propiedades farmacológicas se encuentran divulgadas en el documento D4. 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. También se revela 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)⁴.

La descripción presentada con esta solicitud carece de evidencia de algún efecto técnico atribuible a los compuestos reclamados, ya que ninguno de estos agentes ha sido evaluado. 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. De hecho, no es posible corroborar la actividad terapéutica de ninguno de estos compuestos.

Por lo tanto, no existe información relacionada con el efecto de ninguno de los compuestos reclamados como solución al problema técnico, ni tampoco se demuestra alguna ventaja en comparación con el arte previo. Del mismo modo, no se divulga que los péptidos cíclicos sean terapéuticamente activos, como tampoco 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 análogos a los divulgados en D3 con la expectativa de modificar sus propiedades farmacológicas utilizando las técnicas que divulga el documento D4 a los cuales les atribuye de manera teórica actividad sobre NMDA.

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 con la expectativa de lograr agentes más estables y llegar así al objeto de la reivindicación 4 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

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

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

Oficio N° 7732

Ref. Expediente N° 16109193

Las reivindicaciones 8 y 9 no son inventivas porque los péptidos divulgados en D3 enseñan la presencia de grupos hidroxilo en reemplazo del H en al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es hidroxilo (ver figura), y D4 sugiere la ciclación de este tipo de péptidos para mejorar sus propiedades (pág. 967). Debido a que la solicitud carece de información técnica que evidencie la ventaja o efecto inesperado de estos compuestos, los mismos se consideran una alternativa a la cual se le atribuye una actividad de manera hipotética.

Los compuestos de las reivindicaciones 7, 10 y 11 no son inventivos porque el documento D4 enseña las ventajas de la ciclación de péptidos para proveer profármacos incluyendo las modificaciones N- y C- terminales, D4 explica que, en suero o plasma, muchos péptidos pequeños son degradados principalmente por exopeptidasas. Muchos de los L-aminoácidos se degradan rápidamente, usualmente dentro de pocos minutos. La protección terminal es sumamente utilizada para proveer estabilidad enzimática en fármacos peptídicos. De igual forma la ciclación también incrementa la estabilidad del péptido reduciendo la flexibilidad conformacional e incrementado la potencia, selectividad, estabilidad y biodisponibilidad (pág. 967). En consecuencia, las técnicas de modificación de péptidos utilizadas en estas reivindicaciones ya se habían divulgado en D4. Debido a que la solicitud carece de información técnica que evidencie la ventaja o efecto inesperado de estos compuestos, los mismos se consideran una alternativa a la cual se le atribuye una actividad de manera hipotética.

8. Conclusión

Las reivindicaciones 1 a 3, 5 y 6 son afectadas por Novedad y las reivindicaciones 4 y 7 a 11 son afectadas por Nivel Inventivo 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
D2	Pubchem	1 a 3, 5 y 6	Novedad

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

Oficio N° 7732

Ref. Expediente N° 16109193

D3	WO2012/149389	4 y 7 a 11	Nivel Inventivo
D4	Current Medicinal Chemistry, Volume 9, Number 9, 1 May 2002, pp. 963-978(16)	4 y 7 a 11	Nivel Inventivo

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

En cuanto tiene que ver con la falta de nivel inventivo la solicitante manifiesta que el documento D4 reconoce las dificultades en el desarrollo de fármacos peptídicos. D4 afirma que: "Sin embargo, el desarrollo de péptidos como fármacos clínicamente útiles está muy limitado por su escasa estabilidad metabólica y baja biodisponibilidad, lo que se debe en parte a su incapacidad para cruzar fácilmente barreras de membrana tales como las barreras intestinales y sangre-cerebro." Además, el documento citado por el examinador establece que la viabilidad de sintetizar un análogo cíclico de un péptido lineal depende de la secuencia, la composición de aminoácidos y la longitud del péptido. Como tal, la viabilidad de convertir un péptido en un grupo ciclado, sin afectar su actividad, no es predecible. Aunque D4 generalmente alega que existe tal estrategia, no proporciona una guía sobre qué tipo de ciclación se puede usar para los compuestos específicos de D3.

Al respecto esta Superintendencia mantiene su objeción con respecto a la falta de novedad de los compuestos ahora seleccionados por la solicitante contenidos en las reivindicaciones 1 a 3, 5 y 6 como se había manifestado en el primer Oficio de fondo trasladado.

Por otra parte, como se indicó en el examen de patentabilidad, la ciclación de péptidos es una técnica para la estabilización de péptidos conocida por la persona versada en la materia y divulgada en el documento D4. Esta anterioridad también enseña que la conformación de ciclos restringidos de ciertas proteínas es extremadamente resistente

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

Oficio N° 7732

Ref. Expediente N° 16109193

a la degradación enzimática, lo cual motiva a la persona versada en la materia a seleccionar esta estrategia para proveer estabilidad a un péptido.

Con respecto al efecto de la ciclación sobre la actividad del fármaco el documento D4 afirma que sorpresivamente los análogos de Pen-encefalina una vez ciclados mejoraron sus perfiles farmacológicos y farmacocinéticos (Pág. 967, col. derecha). En consecuencia, debido a que la presente solicitud carece estudios técnicos que permitan determinar la actividad de los compuestos reclamados, no es posible verificar la afirmación de la solicitante según la cual dicha ciclación podría afectar la actividad de los péptidos divulgados en D3. De igual forma, se reitera a la solicitante que, debido a la total ausencia de datos experimentales, no es posible atribuir ninguna actividad a la materia reclamada.

Agrega la solicitante que la descripción general, sin proporcionar una estrategia específica que ha de funcionar para los compuestos específicos, no se puede considerar como una guía suficiente para un experto en la técnica. Los compuestos reclamados representan un conjunto estrecho y enfocado a compuestos con un tipo específico de ciclación no descrito en D3 o D4.

Esta Superintendencia reitera que el documento D4 provee enseñanzas 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, especialmente, con la intención de mejorar su estabilidad. El documento D4 discute técnicas tales como la ciclación de péptidos para obtener formas homodéticas o heterodéticas análogas a los compuestos conocidos (págs. 967 y 968). Por lo tanto, la persona versada en la materia enfrentada a la necesidad de proveer péptidos estables con fundamento en 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 que permita corroborar que los compuestos reclamados sean modificadores del modulador

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

Oficio N° 7732

Ref. Expediente N° 16109193

de NMDA como lo afirma la solicitante, este Despacho considera que la solicitud carece del requisito de Nivel Inventivo.

En conclusión, mientras la solicitante no presente información técnica que permita establecer que los compuestos reclamados poseen alguna actividad o utilidad, se mantendrá la objeción por falta de nivel inventivo, ya que los argumentos de la solicitante se fundamentan en una utilidad hipotética de la materia reclamada.

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.

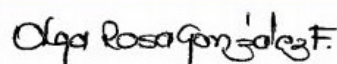
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7732

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,



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Elaborado: LEONARDO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
Revisado: LYNA DEL CARMEN MORDECAY DUNOYER
Aprobado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA