

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

Señor(a)
GENENTECH INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“ESTRUCTURA PEPTÍDICA QUE SE UNE A FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR A CONSTRUIDA CON BUCLES DE CISTINA, COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS DE ELABORACIÓN”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/052012

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de septiembre de 2016.

PRIORIDAD: US 62/219,063 del 15 de septiembre de 2015

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 18 de mayo de 2018, bajo el número NC2018/0002510, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 126 del radicado N° NC2018/0002510 del 18 de mayo de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar moléculas similares a anticuerpos pequeñas, estables, artificiales para una variedad de aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico, tales como para enfermedades y trastornos oculares.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona péptidos de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que se unen específicamente al VEGF-A humano.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0002510 del 18 de mayo de 2018 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: ***“ESTRUCTURA PEPTÍDICA QUE SE UNE A FACTOR DE***



Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR A CONSTRUIDA CON BUCLES DE CISTINA, COMPOSICIONES Y PROCEDIMIENTOS DE ELABORACIÓN”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1, 5, 6, 7, 30-35, 38, 39 y 84 no son claras, porque reclaman un péptido de nudo de cistina que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) el cual comprende una estructura de armazón que contiene bucles L, que a su vez se definen por una estructura X, en donde cada X puede ser cualquier aminoácido natural o no natural. De acuerdo a la descripción anterior existe un sin número de posibilidades de CKP que no necesariamente presentaran unión específica hacia la proteína de interés VEGF-A. Por lo tanto, se sugiere caracterizar la estructura del armazón en función de los aminoácidos, es decir por su SEQ ID NO para definir correctamente el péptido y su especificidad hacia el VEGF-A.
- La reivindicación 1 no es clara, porque utiliza la siguiente expresión “se une a VEGF-A con una afinidad de 500 pM o mejor”, la cual no permite definir exactamente el nivel de afinidad del CKP hacia VEGF-A y es ambiguo, dado que se define por medio de un resultado a alcanzar. Se sugiere eliminar la expresión “o mejor” o reemplazarla por el valor máximo de afinidad evaluado.
- La reivindicación 4 no es clara, porque define L1 en función de términos negativos los cuales no permiten entender el alcance de la reivindicación. Se recomienda eliminar las negaciones para cada uno de los términos X o reemplazarlas por los aminoácidos que permiten tener especificidad hacia VEGF-A.
- La reivindicación 17 no es concisa, porque reclama la misma materia contenida en la reivindicación 12. Se recomienda unificar estas reivindicaciones.
- La reivindicación 13 no es concisa, porque reclama materia contenida en las reivindicaciones 16 y 18. Se sugiere unificar estas reivindicaciones.
- La reivindicación 20 no es concisa, porque reclama materia contenida en la reivindicación 21. Se sugiere unificar estas reivindicaciones.
- La reivindicación 22 no es concisa, porque reclama materia contenida en la reivindicación 23. Se sugiere unificar estas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 27, 28, 36 y 37 no son concisas, porque reclaman materia contenida en las reivindicaciones 8 y 9. Se sugiere unificar estas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 59 a 68 no son concisas, porque reclaman las SEQ ID NO: 113, 114, 139, 140, 142, 144, 145, 146, 224 previamente reclamadas en las reivindicaciones 50-58. Se recomienda unificar estas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 59 a 68 no son concisas, porque reclaman las secuencias previamente reclamadas en las reivindicaciones 50 a 58. Se sugiere unificar estas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 71, 74, 75, 78, 79 y 82 no son concisas, porque reclaman las SEQ ID NO: 534, 535, 538, 539, 540 y 541 previamente reclamadas en las reivindicaciones 70. Se recomienda unificar estas reivindicaciones.



Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

- La reivindicación 69 no es clara ni concisa, porque la parte final se encuentra en inglés y porque caracteriza el CKP por su afinidad hacia la proteína VEGF-A, información previamente mencionada en la reivindicación 1. Se recomienda eliminar esta reivindicación o traducirla completamente al idioma español.
- Las reivindicaciones 84-89 no son claras, porque describen diferentes características estructurales y funcionales de un CKP. No obstante, en ninguna de estas se incluye la secuencia de aminoácidos que permita definir y aclarar el alcance del CKP reclamado. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 85 no es clara ni concisa, porque utiliza el término “o menor” para caracterizar la afinidad del CKP hacia VEGF-A. Sin embargo, este término no permite definir el alcance de la reivindicación. Se recomienda reemplazar este término por un rango numérico que permita entender el alcance de la misma, el cual se encuentre debidamente sustentado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 86 no es clara, porque caracteriza el CKP en función de una técnica experimental la cual no está relacionada con alguna característica estructural del péptido. Se sugiere eliminar esta reivindicación.
- Las reivindicaciones 84, 87 y 88 no son concisas, porque reclaman características del CKP previamente mencionadas en las reivindicaciones 1, 8, 9, 36 y 37. Se recomienda eliminar estas reivindicaciones.
- La reivindicación 94 carece de claridad y sustento, porque la redacción corresponde a una reivindicación independiente que reclama un CKP de origen no natural en términos de un resultado a alcanzar, que es la unión hacia el anticuerpo G6.31. Además, el anticuerpo es definido mediante una terminología no conocida, el cual no ha sido definido previamente por sus características estructurales como por ejemplo sus SEQ ID NO. Se recomienda especificar la dependencia de la reivindicación y las secuencias del anticuerpo reclamado.
- Las reivindicaciones 95 a 103 carecen de claridad, porque definen el CKP por medio del epítipo al cual se une, es decir por un resultado a alcanzar. Adicionalmente, el epítipo no ha sido previamente caracterizado por sus propiedades estructuralmente como su SEQ ID NO. Se recomienda caracterizar correctamente la proteína VEGF-A, de acuerdo a la información contenida en la descripción.
- La reivindicación 113 no es clara, dado que, menciona “se formula para una administración de acción prolongada” lo cual hace referencia al uso del CKP o alusión a un método de tratamiento. Por lo tanto, se le sugiere al solicitante eliminar dicha reivindicación.
- Las reivindicaciones 116 a 126 no son claras, porque reclaman “un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que se une a la proteína relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad 6 (LRP6) humana” caracterizada por una estructura de armazón la cual no se encuentra definida por una secuencia. Se sugiere caracterizar el CKP mediante las SEQ ID NO.

3.3 Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))



Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

Las reivindicaciones 94 y 95 carecen de suficiencia, ya que reclaman CKPs de origen no natural distintos a los CKPs previamente caracterizado en las reivindicaciones 1-94, los cuales compiten por la unión a VEGF-A. Se recomienda especificar si los CKPs reclamados en estas reivindicaciones corresponden a los mismos de las reivindicaciones 1-93 y en el caso de que sean los mismos, modificar la dependencia de las reivindicaciones. Si, por el contrario, los CKPs son distintos, se sugiere caracterizarlos por las SEQ ID NO de acuerdo a la información contenida en el capítulo descriptivo.

4. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un péptido de nudo de cistina (CKP), el cual presenta afinidad hacia un epítope, el cual comprende una estructura de armazón: $Z_1C_1L_1C_2L_2C_3L_3C_4L_4C_5L_5C_6Z_2$ donde: Z_1 y Z_2 son cualquier aminoácido; L_1 es el Bucle 1 y tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 2), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 3), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 4), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 5) y $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$ (SEQ ID NO: 6), donde cada uno de $X_1 - X_{10}$ es cualquier aminoácido; L_2 es el Bucle 2 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L_3 es el Bucle 3 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3$, donde cada uno de $X_1 - X_3$ es cualquiera aminoácido o un aminoácido no natural; L_4 es el Bucle 4 y tiene la estructura: X_1 , donde X_1 es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L_5 es el Bucle 5 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos US2014/0073518 (Tabla. 3), WO2007038619 (Pág. 80, párr. [00407], pág. 84, lins. 19-23, pág. 85. lin. 1) y Krätzner. et al. *Structural biology* (Pág. 1256, col. izq. fig. 1).

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), donde el CKP comprende la estructura de armazón de cistina: $Z_1C_1L_1C_2L_2C_3L_3C_4L_4C_5L_5C_6Z_2$ donde: Z_1 y Z_2 son cualquier aminoácido; L_1 es el Bucle 1 y tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 2), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 3), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 4), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 5) y $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$ (SEQ ID NO: 6), donde cada uno de $X_1 - X_{10}$ es cualquier aminoácido; L_2 es el Bucle 2 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L_3 es el Bucle 3 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3$, donde cada uno de $X_1 - X_3$ es cualquiera aminoácido o un aminoácido no natural; L_4 es el Bucle 4 y tiene la estructura: X_1 , donde X_1 es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L_5 es el Bucle 5 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural, donde la conectividad del enlace disulfuro alterada es C_1-C_4 , C_2-C_3 y C_5-C_6 , el CKP que comprende las SEQ ID NO: 103-114, 139, 140, 142-146, 224, 534, 535, 538-541, 543-546, el grupo carboxilo del extremo C del péptido está protegido, la amina del extremo N del péptido (CKP) está protegida; o el grupo carboxilo del extremo C y la amina del extremo N del péptido (CKP) están protegidos, el grupo carboxilo del extremo C del péptido está amidado, la amina del extremo N del péptido (CKP) está acetilada; o el grupo carboxilo del extremo C del péptido está amidado y la amina del extremo N del péptido



Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

(CKP) está acetilada, por los residuos de aminoácidos del epítipo al cual se une, su conjugación a un radioisótopo, un tinte fluorescente y una enzima, un ácido nucleico, un vector, una célula huésped, un método para producir el CKP y una composición farmacéutica (reivindicaciones 1 a 115).

Grupo inventivo 2: Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), donde el CKP comprende la estructura de armazón de cistina: $Z_1C_1L_1C_2L_2C_3L_3C_4L_4C_5L_5C_6Z_2$ donde: Z_1 y Z_2 son cualquier aminoácido; L_1 es el Bucle 1 y tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 2), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 3), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 4), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 5) y $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$ (SEQ ID NO: 6), donde cada uno de $X_1 - X_{10}$ es cualquier aminoácido; L_2 es el Bucle 2 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L_3 es el Bucle 3 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3$, donde cada uno de $X_1 - X_3$ es cualquiera aminoácido o un aminoácido no natural; L_4 es el Bucle 4 y tiene la estructura: X_1 , donde X_1 es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L_5 es el Bucle 5 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido (reivindicaciones 116 a 126).

Se sugiere 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 solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención. En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de septiembre de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2014/0073518	“Fusion proteins comprising an engineered knottin peptide and uses thereof”	13 de marzo de 2014

El documento D1¹ divulga una proteína fusión que comprende un polipéptido con nudos de cistina seleccionado de un grupo que consiste de EETI-II, AgRP y agatoxina (Pág. 2, párr. [0025]), los cuales pueden ser modificados para contener secuencias de VEGF o de receptores VEGF que le permitirían unirse a estas proteínas (Pág. 9, párr. [0089], pág.

¹<https://patents.google.com/patent/US20140073518A1/en?q=US20140073518>

Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

11, párrs. [0105-0106], pág. 54 reiv . 19). Este documento divulga secuencias de 31 clones EA que presentan afinidad hacia mutantes EETI-II (Págs. 16 y 17, ej. 4 tabla. 3).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), donde el CKP comprende la estructura de armazón de cistina: Z1C1L1C2L2C3L3C4L4C5L5C6Z2 (...)*” (Radicado N° NC2018/0002510 del 18 de mayo de 2018).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), donde el CKP comprende la estructura de armazón de cistina:	Una proteína fusión que comprende un polipéptido con nudos seleccionado de un grupo que consiste de EETI-II, AgRP y agatoxina (Pág. 2, párr. [0025]), los cuales pueden ser modificados para contener secuencias de VEGF o de receptores VEGF que le permitirían unirse a estas proteínas (Pág. 9, párr. [0089], pág. 11, párr. [0105-0106], pág. 54 reiv . 19), en donde el término EETI corresponde a la SEQ ID NO 1 (Pág. 6, párr. [0071])
$Z_1C_1L_1C_2L_2C_3L_3C_4L_4C_5L_5C_6Z_2$ donde: Z_1 y Z_2 son cualquier aminoácido; L_1 es el Bucle 1 y tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 2), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 3), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 4), $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 5) y $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$ (SEQ ID NO: 6), donde cada uno de $X_1 - X_{10}$ es cualquier aminoácido; L_2 es el Bucle 2 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L_3 es el Bucle 3 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3$, donde cada uno de $X_1 - X_3$ es cualquiera aminoácido o un aminoácido no natural; L_4 es el Bucle 4 y tiene la estructura: X_1, donde X_1 es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L_5 es el Bucle 5 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural	GCPRILMRCKODSDCLAGCVCGPNGFCG SEQ ID NO 1 (Pág. 6, párr. [0071])

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del péptido de nudo de cistina de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona la modificación de los EETI-II de *Ecballium elaterium* de la SEQ ID NO 1 (Pág. 19, párr. [0142], Pág. 6, párr. [0071]), donde Z_1 y/o Z_2 es G (Pág. 6, párr. [0071], Págs. 8 y 9, tabla. 1), donde en L1: X_3 no es I; X_5 no es M; y/o

Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

X₆ no es R (Págs. 8 y 9, tabla. 1), donde los bucles de cisteína I-IV, II-III y V-VI son alterados mediante la modificación de las secuencias de aminoácidos (Figs. 1 B y 1 D, pág. 10, párr. [0093]). En L1: X₁ es un aminoácido seleccionado de P, R, T, V, D, N y L ; X₂ es un aminoácido seleccionado de L, V, R y P; X₃ es un aminoácido seleccionado de P y L; X₄ es un aminoácido seleccionado de R, T y L; X₅ es un aminoácido seleccionado de P, V y L; X₆ es un aminoácido seleccionado de L y D; X₇ es el aminoácido W; y/o X₈ es un aminoácido seleccionado de A y S, (Págs. 8 y 9, tabla. 1, Págs. 16 y 17, ej. 4 tabla. 3), X₉ es una aminoácido seleccionado de L y D, X₁₀ es una aminoácido seleccionado de T y F, en L5, cada uno de X₁ – X₅ es cualquier aminoácido con la excepción de que X₂ no es P y X₄ no es G (Págs. 16 y 17, ej. 4 tabla. 3), donde en L5: X₁ es un aminoácido seleccionado de G, H y L; X₂ es un aminoácido seleccionado de P y L; X₃ es un aminoácido seleccionado de N y H; X₄ es un aminoácido seleccionado de G, N y H; y/o X₅ es un aminoácido seleccionado de F y S, L1 tiene la estructura X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO: 4), y donde: X₁ es un aminoácido seleccionado de P, Q y R; X₂ es un aminoácido seleccionado de T, L y D; X₃ es un aminoácido seleccionado de T, M y L; X₄ es un aminoácido seleccionado de R, Q y D; X₅ es un aminoácido seleccionado de F, P y V; X₆ es un aminoácido seleccionado de K y F; X₇ es un aminoácido seleccionado de Q y W; y X₈ es un aminoácido seleccionado de Y, G y D, L2, X₁ es K, X₂ es Q, X₃ es D, X₄ es S y X₅ es D (Págs. 8 y 9, tabla. 1), L₃, X₁ es L, X₂ es A y X₃ es G (Págs. 8 y 9, tabla. 1), L₄, X₁ es V o F (Págs. 8 y 9, tabla. 1), L1 tiene la estructura X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO: 4), y donde: X₁ es N ; X₂ es V; L₃, cada uno de X₁ – X₃ es cualquier aminoácido o aminoácido no natural con la excepción de que X₁ no es Leucina (L), X₂ no es Alanina (A) y X₃ no es glicina (G) (Págs. 8 y 9, tabla. 1), L₅ X₅ es S. Este documento también menciona que los EETI-II modificados se pueden unir a VEGF-A (Pág. 9, párr. [0089], pág. 11, párr. [0105-0106], pág. 54 reiv . 19) y la afinidad de unión puede ser determinada a través de resonancia de plasmones superficiales (Pág. 17, ej. 5, párr. [0137]), los cuales pueden inhibir la actividad de dos o más receptores o ligandos de receptores (Pág. 3, párr. [0045]), el cual puede ser unido a un agente terapéutico (Pág. 3, párr. [0045]), una etiqueta que puede ser seleccionada de una marca fluorescente y una etiqueta (Pág. 10, párr. [0091]), una secuencia de nucleótidos que codifique para un EETI-II (Pág. 12, párr. [0109]), un vector que codifique la secuencia de ácido nucleico (Pág. 23, párr. [0167], ej. 10), una célula que comprenda el vector que contiene el EETI-II para la expresión de la proteína (Pág. 23, párr. [0167], ej. 10), un método para producir el EETI-II que comprende cultivar la célula que contiene el EETI-II y recuperarlo del cultivo celular (Pág. 54, reiv. 14), una metodología para sintetizar el EETI-II químicamente (Pág. 23, párr. [0170], ej. 11), una composición farmacéuticamente aceptable que contenga la proteína fusión (Pág. 12, párr. [0111]), cuya formulación permita una acción prolongada (Pág. 13, párr. [0119]).

Las reivindicaciones dependientes 2-10, 19, 29, 25-32, 35-37, 86, 91, 104-113 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 84 consiste en: “Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que se une a (VEGF-A), donde el CKP comprende la estructura de armazón de cistina: Z₁C₁L₁C₂L₂C₃L₃C₄L₄C₅L₅C₆Z₂ (...)” (Radicado N° NC2018/0002510 del 18 de mayo de 2018).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que se une a VEGF-A, donde el CKP comprende la estructura de armazón de cistina:	Una proteína fusión que comprende un polipéptido con nudos seleccionado de un grupo que consiste de EETI-II, AgRP y agatoxina (Pág. 2, párr. [0025]), los cuales pueden ser modificados para contener secuencias de VEGF o de receptores VEGF que le permitirían unirse a

Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

	estas proteínas (Pág. 9, párr. [0089], pág. 11, párr. [0105-0106], pág. 54 reiv . 19), en donde el término EETI corresponde a la SEQ ID NO 1 (Pág. 6, párr. [0071])
$Z_1C_1L_1C_2L_2C_3L_3C_4L_4C_5L_5C_6Z_2$ donde: Z_1 y Z_2 son cualquier aminoácido, más que un aminoácido o un aminoácido no natural; L_1 es el Bucle 1 y tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$, $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9$ y $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$, donde cada uno de $X_1 - X_{10}$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L_2 es el Bucle 2 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$, donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L_3 es el Bucle 3 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3$, donde cada uno de $X_1 - X_3$ es cualquiera aminoácido o un aminoácido no natural; L_4 es el Bucle 4 y tiene la estructura: X_1, donde X_1 es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L_5 es el Bucle 5 y tiene la estructura: $X_1X_2X_3X_4X_5$ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural	GCPRILMRCKODSDCLAGCVCGPNGFCG SEQ ID NO 1 (Pág. 6, párr. [0071])

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del péptido de nudo de cistina de la reivindicación 84 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona la modificación de los EETI-II de *Ecballium elaterium* de la SEQ ID NO 1 (Pág. 19, párr. [0142], Pág. 6, párr. [0071]), donde L_5 en cada uno de $X_1 - X_5$ es cualquier aminoácido con la excepción de que X_2 no es P y X_4 no es G (Pág. 16 y 17, ej. 4 tabla. 3).

Las reivindicaciones dependientes 87 y 88 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2 Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 11 consiste en: “*El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde L_1 tiene la estructura $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 4), y donde: (...)*” (Radicado N° NC2018/0002510 del 18 de mayo de 2018).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Un péptido de nudo de cistina (CKP) de origen no natural que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), donde el CKP comprende la estructura de almacén de cistina:	Una proteína fusión que comprende un polipéptido con nudos seleccionado de un grupo que consiste de EETI-II, AgRP y agatoxina (Pág. 2, párr. [0025]), los cuales pueden ser modificados para contener secuencias de VEGF o de receptores VEGF que le permitirían unirse a estas proteínas (Pág. 9, párr. [0089], pág. 11, párr. [0105-0106], pág. 54 reiv . 19), en donde el término EETI corresponde a la SEQ ID NO 1 (Pág. 6, párr. [0071])
$Z_1C_1L_1C_2L_2C_3L_3C_4L_4C_5L_5C_6Z_2$	

Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

donde: Z₁ y Z₂ son cualquier aminoácido; L₁ es el Bucle 1 y tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en: X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (SEQ ID NO: 2), X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇ (SEQ ID NO: 3), X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO: 4), X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉ (SEQ ID NO: 5) y X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀ (SEQ ID NO: 6), donde cada uno de X₁ - X₁₀ es cualquier aminoácido; L₂ es el Bucle 2 y tiene la estructura: X₁X₂X₃X₄X₅ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de X₁ - X₅ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L₃ es el Bucle 3 y tiene la estructura: X₁X₂X₃, donde cada uno de X₁ - X₃ es cualquiera aminoácido o un aminoácido no natural; L₄ es el Bucle 4 y tiene la estructura: X₁, donde X₁ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural; L₅ es el Bucle 5 y tiene la estructura: X₁X₂X₃X₄X₅ (SEQ ID NO: 7), donde cada uno de X₁ - X₅ es cualquier aminoácido o un aminoácido no natural	GCPRILMRCKODSDCLAGCVCGPNGFCG SEQ ID NO 1 (Pág. 6, párr. [0071])
donde L1 tiene la estructura X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈ (SEQ ID NO: 4), y donde: X₁ es un aminoácido seleccionado de P, Q y R; X₂ es un aminoácido seleccionado de T, L y D; X₃ es un aminoácido seleccionado de T, M y L; X₄ es un aminoácido seleccionado de R, Q y D; X₅ es un aminoácido seleccionado de F, P y V; X₆ es un aminoácido seleccionado de K y F; X₇ es un aminoácido seleccionado de Q y W; y X₈ es un aminoácido seleccionado de Y, G y D.	GCPRILMRCKODSDCLAGCVCGPNGFCG SEQ ID NO 1 (Pág. 6, párr. [0071]) GCPRILMRCKODSDCLAGCVCGPNGFCGSP GCALMTPSAWDCKODSDCLAGCVCLPGMVRCGS GCLGNVRACVSVCKODSDCLAGCVCELARSNKCCG S GCWPRVSCVLWHCKODSDCLAGCVCILTRHKTVCG S GCLGGWALAHCKODSDCLAGCVCHILPELCGS (Pág. 16 y 17, ej. 4 tabla. 3)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11 porque divulga una proteína fusión que comprende un polipéptido con nudos de cistina seleccionado de un grupo que consiste de EETI-II, AgRP y agatoxina (Pág. 2, párr. [0025]), los cuales pueden ser modificados para contener secuencias de VEGF o de receptores VEGF que le permitirían unirse a estas proteínas (Pág. 9, párr. [0089], pág. 11, párrs. [0105-0106], pág. 54 reiv . 19).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 11 y el péptido de nudo de cistina divulgado en el documento D1 consiste en los aminoácidos de la estructura de L1.

No se evidencia un efecto técnico al incluir los aminoácidos de la estructura de L1, porque la materia reclamada en la reivindicación no permite definir completamente la secuencia del CKP.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido de nudo de cistina conocido en el documento D1 con el fin de obtener un péptido de nudo de cistina alternativo?

Sin embargo, el incluir aminoácidos alternativos en la estructura de L1 para obtener el péptido de nudo de cistina reclamado en la reivindicación 11, ya está divulgado en el

Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

documento D1 que se refiere a la generación de mutantes EETI-II para su unión hacia un receptor específico y para el incremento de su afinidad (Pág. 5, párrs. [0057-0059]), págs. 16 y 17, ej. 4 tabla. 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir aminoácidos seleccionados en la estructura de L1 como los divulgados en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 11. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 12 a 18 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 12 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al péptido de nudo de cistina de la reivindicación 11, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 40 consiste en: “El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende la secuencia de aminoácidos GCNIMLPFWGCGRDFECLQQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 103)” (Radicado N° NC2018/0002510 del 18 de mayo de 2018).

Tabla 4. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
El CKP de cualquiera de las reivindicaciones 28-35, que comprende	Una proteína fusión que comprende un polipéptido con nudos seleccionado de un grupo que consiste de EETI-II, AgRP y agatoxina (Pág. 2, párr. [0025])
la secuencia de aminoácidos GCNIMLPFWGCGRDFECLQQCICQYYQSCG (SEQ ID NO: 103)	GCPRILMRCKODSDCLAGCVCGPNGFCG SEQ ID NO 1 (Pág. 6, párr. [0071]) GCPRILMRCKODSDCLAGCVCGPNGFCGSP GCALMTPSAWDCKODSDCLAGCVCLPGMVRCGS GCLGNVRACVSVCKODSDCLAGCVCELARSNKCCGS GCWPRVSCVLWHCKODSDCLAGCVCILTRHKTVC GS GRRWWTLARCKODSDCLAGCVCILDPGKRSCGS (Pág. 16 y 17, ej. 4 tabla. 3)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación Y porque divulga una proteína fusión que comprende un polipéptido con nudos de cistina seleccionado de un grupo que consiste de EETI-II, AgRP y agatoxina (Pág. 2, párr. [0025]), los cuales pueden ser modificados para contener secuencias de VEGF o de receptores VEGF que le permitirían unirse a estas proteínas (Pág. 9, párr. [0089], pág. 11, párrs. [0105-0106], pág. 54 reiv . 19).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 40 y el péptido de nudo de cistina divulgado en el documento D1 consiste en la secuencia de aminoácidos.

No se evidencia un efecto técnico al incluir la secuencia de aminoácidos alternativas, porque en los experimentos en donde se evalúa la afinidad hacia VEGF y sus potenciales de inhibición (Pág. 217, tabla. 25, págs. 228-229, tabla. 30) se reclaman péptidos que fueron caracterizadas por los bucles 1, 2 y 5 y ni por las secuencias completas de la proteína tal cual como se reclama en la reivindicación (Págs. 214-216, tabla. 24, pág.

Oficio N° **13510** de **13 de diciembre de 2019**

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

217, tabla.25, págs. 218-220, tabla. 26, págs. 221-227, tabla 27) lo cual dificulta identificar que secuencias presentan un efecto técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido de nudo de cistina conocido en el documento D1 con el fin de obtener un peptido de nudo de cistina alternativo?

Sin embargo, el incluir secuencias de aminoácidos alternativas para obtener el péptido de nudo de cistina reclamado en la reivindicación 40, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere a la generación de mutantes EETI-II para su unión hacia un receptor específico y para el incremento de su afinidad (Pág. 5, párrs. [0057-0059], págs. 16 y 17, ej. 4 tabla. 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir secuencia de aminoácidos alternativas como los divulgados en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 40. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que en la composición farmacéutica se pueden utilizar biomateriales y otros polímeros para la liberación del fármaco (Pág. 12, párr. [0112]).

Las reivindicaciones dependientes 41 a 83 y 114-115 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 41 a 83 y 114-115 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al péptido de nudo de cistina de la reivindicación 40, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2014/0073518	1-10, 19, 29, 25-32, 35-37, 86, 84, 87, 88, 91, 104-113	Novedad
		11-18 , 42-83 y 114-115	Nivel inventivo

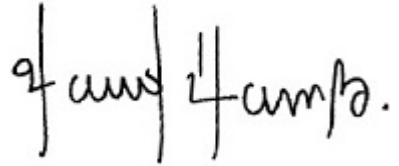
En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Oficio N° **13510** de **13 de diciembre de 2019**

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0002510		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/052012		15/09/2016							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
15/09/2015				X					
Solicitante									
GENENTECH INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		116-126	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1-115					
Palabras clave utilizadas				Peptide, cystein, VEGF-A, disulfide bond, scaffolds, Péotido, cisteina, VEGF-A, enlace disulfuro, andamiajes					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 14/81, A61K 38/00, C07K 14/415, C07K 14/47					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
STNext	WO2006/078161	27/07/2006	-	-				A	
	Gunasekera, et al. <i>J. Med. Chem</i>	03/12/2008	-	-				A	
	Makinen. Et al. <i>The Journal of Biological Chemistry</i>	25/02/1999	-	-				A	
Patbase	US2002/106650	08/08/2002	-	-				A	
	US2008/103098	01/05/2008	-	-				A	
Espacenet	US2011/136740	09/06/2011	-	-				A	
	WO2012/064658	18/05/2012	-	-				A	
	WO2007/038619	05/04/2007	-	-				A	
Googlepatent	US2014/0073518	13/03/2014	1-10, 19, 29, 25-32, 35-37, 86, 84, 87, 88, 91, 104-113	(Pág. 2, párr. [0025]), (Pág. 9, párr. [0089], pág. 11, párr. [0105-0106], (pág. 54 reiv. 19), (Pág. 16 y 17, ej. 4 tabla. 3), (Pág. 6, párr. [0071]), (Pág. 19, párr. [0142]), (Págs. 8 y 9, tabla. 1), (Págs. 8 y 9, tabla. 1, Pág. 16 y 17, ej. 4 tabla. 3), (Pág. 16 y 17, ej. 4 tabla. 3), (Pág. 9, párr. [0089], pág. 11, párr. [0105-0106], pág. 54 reiv. 19) (Pág. 17, ej. 5, párr. [0137]), (Pág. 3, párr. [0045]), (Pág. 3, párr. [0045]), (Pág. 10, párr. [0091]), (Pág. 12, párr. [0109]), (Pág. 23, párr. [0167], ej. 10), (Pág. 23, párr. [0167], ej. 10), (Pág. 54, reiv. 14), (Pág. 23, párr. [0170], ej. 11), (Pág. 12, párr. [0111]), (Pág. 13, párr. [0119]), (Figs. 1 B y 1 D, pág. 10, párr. [0093]), (Pág. 12, párr. [0112])				X	
			11-18, 42-83 y 114-115					Y	
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Gunasekera, et al. (2008). Engineering Stabilized Vascular Endothelial Growth Factor-A Antagonists: Synthesis, Structural Characterization, and Bioactivity of Grafted Analogues of Cyclotides. <i>J. Med. Chem</i> .Vol. 54 (24) pp. 7697-7704. Recuperado de: https://pubs-acscs.org.ezproxy.unal.edu.co/doi/pdf/10.1021/jm800704e							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.									
O									

Oficio N° 13510 de 13 de diciembre de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Makinen. Et al. (1999). Differential Binding of Vascular Endothelial Growth Factor B Splice and Proteolytic Isoforms to Neuropilin-1. <i>The Journal of Biological Chemistry</i> . Vol. 274 (30). Pp.21217-21222. Recuperado de: http://www.jbc.org/content/274/30/21217.full.pdf
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (25/09/2019)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	