

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

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 26 de abril de 2020, 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 51 del radicado N° NC2018/0002510 del 26 de abril de 2020.

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 factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 48 a 51 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que el preámbulo reclama *“El uso del péptido en la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad ocular (...), el uso de la reivindicación 48 o 49, en donde el péptido, la composición o la formulación se formula como un dispositivo implantable, opcionalmente en donde el dispositivo implantable es un inserto ocular, un depósito de liberación lenta, un taco/reservorio ocular, un implante ocular no biodegradable o un implante ocular biodegradable (...), El uso de cualquiera de las reivindicaciones 48 a 50, en donde el péptido, composición o formulación se formula para liberación de acción prolongada (...).”*



Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 26 no son claras y carecen de sustento, porque reclaman un péptido que se une al factor de crecimiento endotelial A, el cual comprende la estructura de armazón: $Z_1C_1L_1C_2L_2C_3L_3C_4L_4C_5L_5C_6Z_2$, que si bien es caracterizado mediante cada uno de los componentes, se incluyen un sin número de posibilidades las cuales no fueron exploradas todas por el solicitante en la descripción. Adicionalmente, se considera que estas reivindicaciones no son claras porque los nombres de los compuestos químicos “ciclopentil-L-alanina”, “ciclobutil-L-glicina” y “ciclobutil-L-alanina” se encuentran mal escritos. Se sugiere restringir la estructura del armazón a aquellos componentes que presentan una razonable generalización de lo obtenido y probado en el capítulo descriptivo, además de corregir los nombres de los compuestos que se encuentran mal escritos.
- La reivindicación 2 no es clara, porque las opciones (m) y (r) señalan que L_2 corresponde a los aminoácidos 30-32 de las SEQ ID NO: 379-384 y L_1 comprende a los aminoácidos 3 a 9 de la SEQ ID NO: 548 respectivamente. Sin embargo, la reivindicación independiente 1 no contiene estos rangos en L_1 y L_2 . Además, las opciones (o) y (r) contienen términos en inglés como “*selected from the group consisting of*” y “*to*”. Se recomienda corregir las inconsistencias entre las reivindicaciones y traducir los términos que se encuentran en inglés.
- La reivindicación 3 no es clara, porque menciona que la SEQ ID NO. 102 corresponde al péptido de la reivindicación 2 opción (a). Sin embargo, la SEQ ID NO: 102 no comprende un L_4 definido como I, de acuerdo a lo descrito en reivindicación de la cual depende. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 24 no es clara, porque contiene el término en inglés “*and*”. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones se deben presentar en idioma castellano. Se sugiere corregir esta palabra.
- Las reivindicaciones 1 y 24 a 26 no son concisas, porque reclaman un péptido que se une a VEGF-A en más de una reivindicación independiente y comprenden el mismo alcance o alcances que se superponen. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y en el caso de contener otras modalidades, se sugiere presentarlas como reivindicaciones dependientes.
- La reivindicación 27 no es clara, porque la opción (a) señala que L_2 se selecciona de las SEQ ID NO: 117-120, 211 y 322-339, lo cual no está mencionado en la reivindicación 26 de la cual depende. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 30 no es clara, porque menciona que el péptido de la reivindicación 27 opción (c) corresponde a las SEQ ID NO: 135-137. No obstante, dichos péptidos no comprenden un L_1 de SEQ ID NO: 35, un L_2 de SEQ ID NO: 118 ni un L_5 de SEQ ID NO: 46, de acuerdo a lo definido en la reivindicación 27 opción (c). Se sugiere realizar las correcciones o aclaraciones pertinentes.



Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

- La reivindicación 31 no es clara, porque la SEQ ID NO: 140 no corresponde a una modalidad específica de la reivindicación 27 opción (d), puesto que no comprende un L1 de SEQ ID NO: 385, de acuerdo a lo definido en la reivindicación 27 opción (d). Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.
- La reivindicación 44 no es clara, porque reclama un método en donde una de las etapas comprende cultivar la célula de la reivindicación 14. Sin embargo, la reivindicación 14 no está relacionada con el cultivo de una célula. Se recomienda corregir la dependencia de la reivindicación.
- La reivindicación 47 no es clara, porque caracteriza la formulación por contener PLGA en varilla. No obstante, el término “varilla” no se considera adecuado y no es claro lo que desea proteger el solicitante. Se recomienda eliminar o reemplazar el término.

4.2 Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (c))

La descripción no es clara, porque se evidencian múltiples inconsistencias entre el listado de secuencias y la descripción. Por ejemplo: en la tabla 5 de la descripción la SEQ ID NO: 277 corresponde a un CPK completo (Pág. 84), mientras que en el listado de secuencias la SEQ ID NO: 277 solamente contiene 8 aminoácidos, en la página 115 de la descripción se define la SEQ ID NO: 218 sin una Gly C-terminal, mientras que en el listado de secuencias la secuencia comprende la Gly en la posición 30 y lo mismo ocurre con el extremo N-terminal de las SEQ ID NO: 440, 562 y 563 (Págs. 117 y 125). Adicionalmente, la descripción señala que las SEQ ID NO: 417, 419, 420, 426, 428, 430, 432, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 451, 452 y 453 tienen una isoleucina en la posición 8, mientras que en el listado de secuencias esta posición corresponde a tirosina. Por último, la SEQ ID NO: 365 comprende LAG en L3 y V en L4 (Pág.116), pero en el listado de secuencias L3 corresponde a MSD y L4 a I. Se sugiere realizar las aclaraciones o correcciones a que haya lugar.

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 encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	US7052705	“Anti-angiogenic peptides”	30 de mayo de 2006
D3	US20110136740	“Cystine knot peptides binding to alpha IIb beta 3 integrins and methods of use”	09 de junio de 2011

El documento D2¹ divulga péptidos de unión hacia el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEAGFR-2), los cuales forman estructuras cíclicas mediante enlaces disulfuro conectados por dos residuos de cisteína (Col. 2, Ins. 8-24, col.5, Ins. 1-40).

¹<https://patents.google.com/patent/US7052705B2>.

Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

El documento D3² divulga péptidos de nudos de cisteína diseñados para la unión específica a la integrina αIIbβ3, los cuales son capaces de formar cuatro armazones (Pág. 2, párr. [0022], pág. 12, párr. [0107], ej. 2, fig. 1).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un péptido que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y comprende la estructura de armazón de cistina: Z₁C₁L₁C₂L₂C₃L₃C₄L₄C₅L₅C₆Z₂ donde: (...)*” (Radicado N° NC2018/0002510 del 26 de abril de 2020).

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

Características esenciales	D2	D3
Un péptido que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y comprende la estructura de armazón de cistina:	Péptidos de unión hacia el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFR-2) que comprende la siguiente secuencia de amoniácidos: (Col. 2, Ins. 8-24)	Péptidos de nudos de cisteína diseñados para la unión específica a la integrina αIIbβ3 (Pág. 2, párr. [0022])
Z₁C₁L₁C₂L₂C₃L₃C₄L₄C₅L₅C₆Z₂ donde: Z₁ corresponde al N-terminal del péptido y se selecciona del grupo que consiste en: G, ningún aminoácido y X; en donde X es acetilglicina o PEG6-propargilglicina; Z₂ corresponde al C-terminal del péptido y se selecciona del grupo que consiste en: G, ningún aminoácido, L-serina, D-serina, X, en donde X se selecciona del grupo que consiste en: L-beta homoserina, L-beta-alanina, N-alfametilglicina, glicina que comprende el grupo carboxilo amidado, éster de glicina del glicerol, éster de glicina de glicol, éster de glicina de oxetano-3-il, amida de glicina y amida morfolina de glicina, GFH, GIA, GGS, GTR, GVH, GLS y los aminoácidos 30-33 de cualquiera de las SEQ ID Nos: 369-378; C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ son residuos de cisteína; y L₁ es bucle 1, L₂ es bucle 2, L₃ es bucle 3, L₄ es bucle 4, y L₅ es bucle 5; En donde L₁ se selecciona del grupo que consiste en: las SEQ ID NOs: 33, 141, 143, 212, 213, 277, 396-404, 414, 416, 433, 434, y los	CBaBaX*BCBXBPX(₀₋₇)XXXPBB Donde B representa un aminoácido básico, a un aminoácido alifático, P es prolina, C es cisteina, X es un aminoácido no crítico y X* es cualquier aminoácido preferiblemente básico. Las estructuras cíclicas son formadas por enlaces disulfuro conectados por dos residuos de cisteína.	GCVRLHESCLGQVPCCDPA ATCYCX₁X₂RGDX₃X₄X₅X₆ CYCR (SEQ ID NO: 1) Y GCIAEDYGRCTWGGTPCCRG RGCICX₁X₂RGDX₃X₄X₅X₆ CECT, (SEQ ID NO; 2) Donde X son los residuos contenidos en los bucles y X₁ es K, L, R, V, Y o N; X₂ es K o G; X₃ es W. V. M o R: X₄ es R. K o N: X₅ es G. E. S. V. R. M. L. Q, o T. y X₆ es K. R. M o T. (Pág. 53, reiv. 1) Una glicina adicional es adicionada en el N-terminal de las secuencias (Pág. 6, párr. [0062], tabla. 2) Bucle 4 es I (Pág. 53, reiv. 1)

²<https://patents.google.com/patent/US20110136740?q=US2011%2f136740>.

Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

aminoácidos 3-8 de la SEQ ID NO:548; L₂ se selecciona del grupo que consiste en: las SEQ ID NOs: 97, 418 y los aminoácidos 12-16 de las SEQ ID NOs: 538, 539, 540 y 541; L₃ se selecciona del grupo que consiste en: LAG, LQQ, VER, MSD, MNQ, MQT, VYQ, FIN, VSQ, VTE, FYE, MEQ, LEQ, VYR, VSD, VSE, VSK, VSN, VSX en donde X es ornitina, LAK, MED, MEE, MEK, MEN y MEX, en donde X es ornitina, LAX en donde X es ornitina, LSG, LTG, LEG y XAG donde X se selecciona del grupo que consiste en: t-butil-L-alanina, ciclobutil-L-alanina, ciclopentil-L-alanina y 5,5,5-trifluoro-L-leucina y XEQ en donde X se selecciona del grupo que consiste en: norleucina, t-butil-L-alanina, y ciclobutil-L-alanina; L₄ se selecciona del grupo que consiste en: V, L, I y X, en donde X se selecciona del grupo que consiste en: norleucina, butil-L-glicina, t-butil-L- alanina, L-ciclopentilglicina,ciclopentil_I_al anina, ciclobutil_I-glicina, ciclobutil_I_alanina y 5,5,5-trifluoro-L-leucina; y L₅ se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 45, 220, 427 y 429; y en donde C₁ forma un enlace disulfuro con C₄, C₂ forma un enlace disulfuro con C₃, y C₅ forma un enlace disulfuro con C₆.	Los aminoácidos pueden ser naturales, sintéticos o modificados. (Col. 2, Ins. 8-24)	En donde C₁ forma un enlace disulfuro con C₄, C₂ forma un enlace disulfuro con C₅, C₃ forma un enlace disulfuro con C₈ y C₆ forma un enlace disulfuro con C₇. (fig. 1)
---	---	---

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga péptidos de unión hacia el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFR-2), los cuales forman estructuras cíclicas mediante enlaces disulfuro conectados por dos residuos de cisteína (Col. 2, Ins. 8-24, col.5, Ins. 1-40) para el tratamiento de un trastorno ocular caracterizado por angiogénesis excesiva (Col. 4, Ins. 24-39), este documento también divulga la identificación de residuos críticos para mantener la habilidad de competir por la unión de ¹²⁵I-VEGF₁₆₅ al complejo VEGFR-2/NP-1, mediante sustituciones simples y grupales de aminoácidos, determinando la importancia de un residuo básico en la posición 1 y el C-terminal del péptido para mantener la habilidad del péptido para competir por la unión (Col. 26, Ins. 61-67, tabla. 5,col. 29, Ins. 18-22, col. 30, Ins. 26-28), además demuestra que los péptidos ciclados a través de residuos de cisteína incrementan la selectividad respecto a los péptidos lineales (Col. 31, Ins. 18-21, tabla. 6).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el péptido de unión hacia el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular A divulgado en el documento D2 consiste en la secuencia de los péptidos.

Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

No se atribuye un efecto técnico, al incluir diferentes secuencias de péptidos de unión hacia el factor de crecimiento endotelial vascular A, porque la reivindicación 1 divulga un sin número de posibilidades no exploradas por el solicitante. En los ejemplos de la descripción se evidencia 15 variantes de las moléculas VEGF_CKP9.54.90 o VEGF_CKP9.63.12 y su efecto técnico (Pág. 240, tabla. 35), mientras que para las demás variantes de EETI-II (tablas. 43-45) no se evidencian los resultados de ensayos de especificidad hacia VEGF-A, su capacidad para inhibir la actividad tripsina proteasa, ni su eficacia *in vivo*. Por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción con la materia tal como se reclama.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A conocido en el documento D2 con el fin de obtener un péptido alternativo?

Sin embargo, la generación de péptidos aleatorios mediante la construcción de librerías para obtener péptidos alternativos que contienen nudos de cistina, ya esta divulgada en el documento D3 que se refiere a variantes no naturales de AgRP que se unen a la integrina $\alpha\text{IIb}\beta_3$, los cuales son capaces de formar cuatro armazones mediante enlaces disulfuro (Pág. 7, párr. [0074-0077], pág. 4, párr. [0039], fig. 7, pág. 2, párr. [0022], pág. 12, párr. [0107], ej. 2, fig. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a construir librerías para la generación de péptidos como los divulgados en el documento D3, en los péptidos de unión hacia el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular A del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D3 menciona un ácido nucleico que codifica el péptido, un vector de expresión que comprende el ácido nucleico, una célula que comprende un vector de expresión (Pág. 11, párr. [0101-0103]), un método para preparar el péptido que comprende las siguientes etapas: preparar una librería con diferentes propiedades de unión, seleccionar y remover los péptidos que se unen a la proteína blanco (Pág. 54, reiv. 15), una composición farmacéutica y una formulación que comprende los péptidos generados (Pág. 10, párr. [0094-0099]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 23 y 38 a 47 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 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 26 consiste en: “*Un péptido que se une al factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A) y comprende la estructura de armazón: $Z_1C_1L_1C_2L_2C_3L_3C_4L_4C_5L_5C_6Z_2$ en donde: (...)*” (Radicado N° NC2018/0002510 del 26 de abril de 2020).

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

Características esenciales	D2	D3
Un péptido que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y comprende la estructura de armazón de cistina:	Péptidos de unión hacia el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFR-2) que comprende la siguiente secuencia de amoniácidos: (Col. 2, Ins. 8-24)	Péptidos de nudos de cisteína diseñados para la unión específica a la integrina $\alpha\text{IIb}\beta_3$ (Pág. 2, párr. [0022])

Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

$Z_1C_1L_1C_2L_2C_3L_3C_4L_4C_5L_5C_6Z_2$ donde: Z₁ corresponde al N-terminal del péptido y se selecciona del grupo que consiste en: G, ningún aminoácido y X; en donde X es acetilglicina; Z₂ corresponde al C-terminal del péptido y se selecciona del grupo que consiste en: G, los aminoácidos 30-32 de cualquiera de las SEQ ID NOs: 387-395, 481-501 y 503-532; y X en donde X es el aminoácido no natural amida de glicina; C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ son residuos de cisteína; y L₁ es bucle 1, L₂ es bucle 2, L₃ es bucle 3, L₄ es bucle 4, y L₅ es bucle 5; En donde L₁ se selecciona del grupo que consiste en: las SEQ ID NOs: 35, 127, 128, 129, 214 y 385; L₂ se selecciona del grupo que consiste en: las SEQ ID NOs: 93, 118, 120 y los aminoácidos 12-16 de cualquiera de las SEQ ID NOs: 481, 509, 534-537 y 549-554; L₃ se selecciona del grupo que consiste en: LAG, FVR, LSN, XSN en donde X es el aminoácido no natural ciclobutil-L-alanina o t-butil-L-alanina y los aminoácidos 18-20 de cualquiera de las SEQ ID Nos: 529, 534-537 y 549- 554; L₄ se selecciona del grupo que consiste en: V, L, I, X, en donde X es el aminoácido no natural ciclobutil-L-glicina o ciclobutil-L-alanina; y L₅ se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 46, 121, 132 y 133; y en donde C1 forma un enlace disulfuro con C4, C2 forma un enlace disulfuro con C3, y C5 forma un enlace disulfuro con C6.	$CBaBaX^*BCBxBXPX_{(0-7)}XXXXPBB$ Donde B representa un aminoácido básico, a un aminoácido alifático, P es prolina, C es cisteína, X es un aminoácido no crítico y X* es cualquier aminoácido preferiblemente básico. Las estructuras cíclicas son formadas por enlaces disulfuro conectados por dos residuos de cisteína. Los aminoácidos pueden ser naturales, sintéticos o modificados. (Col. 2, Ins. 8-24)	GCVRLHESCLGQQVPCCDPA ATCYCX₁X₂RGDX₃X₄X₅X₆ CYCR (SEQ ID NO: 1) Y GCIAEDYGRCTWGGTPCCRG RGCICX₁X₂RGDX₃X₄X₅X₆ CECT, (SEQ ID NO; 2) Donde X son los residuos contenidos en los bucles y X₁ es K, L, R, V, Y o N; X₂ es K o G; X₃ es W. V. M o R; X₄ es R. K o N; X₅ es G. E. S. V. R. M. L. Q, o T. y X₆ es K. R. M o T. (Pág. 53, reiv. 1) Una glicina adicional es adicionada en el N-terminal de las secuencias (Pág. 6, párr. [0062], tabla. 2) Bucle 4 es I (Pág. 53, reiv. 1) En donde C₁ forma un enlace disulfuro con C₄, C₂ forma un enlace disulfuro con C₅, C₃ forma un enlace disulfuro con C₈ y C₆ forma un enlace disulfuro con C₇. (fig. 1)
--	--	--

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 26 porque divulga péptidos de unión hacia el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFR-2), los cuales forman estructuras cíclicas mediante enlaces disulfuro conectados por dos residuos de cisteína (Col. 2, Ins. 8-24, col.5, Ins. 1-40) para el tratamiento de un trastorno ocular caracterizado por angiogénesis excesiva (Col. 4, Ins. 24-39), este documento también divulga la identificación de residuos críticos para mantener la habilidad de competir por la unión de ¹²⁵I-VEGF₁₆₅ al complejo VEGFR-2/NP-1, mediante sustituciones simples y grupales de aminoácidos,

Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

determinando la importancia de un residuo básico en la posición 1 y el C-terminal del péptido para mantener la habilidad del péptido para competir por la unión (Col. 26, Ins. 61-67, tabla. 5, col. 29, Ins. 18-22, col. 30, Ins. 26-28), además demuestra que los péptidos ciclados a través de residuos de cisteína incrementan la selectividad respecto a los péptidos lineales (Col. 31, Ins. 18-21, tabla. 6).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 26 y el péptido de unión hacia el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular A divulgado en el documento D2 consiste en la secuencia de los péptidos.

No se atribuye un efecto técnico, al incluir diferentes secuencias de péptidos de unión hacia el factor de crecimiento endotelial vascular A, porque la reivindicación 26 divulga un sin número de posibilidades no exploradas por el solicitante. En los ejemplos de la descripción se evidencia 15 variantes de las moléculas VEGF_CKP9.54.90 o VEGF_CKP9.63.12 y su efecto técnico (Pág. 240, tabla. 35), mientras que para las demás variantes de EETI-II (tablas. 43-45) no se evidencian los resultados de ensayos de especificidad hacia VEGF-A, su capacidad para inhibir la actividad tripsina proteasa, ni su eficacia *in vivo*. Por lo tanto, no es posible asociar los datos de la descripción con la materia tal como se reclama.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A conocido en el documento D2 con el fin de obtener un péptido alternativo?

Sin embargo, la generación de péptidos aleatorios mediante la construcción de librerías para obtener péptidos alternativos que contienen nudos de cistina, ya esta divulgada en el documento D3 que se refiere a variantes no naturales de AgRP que se unen a la integrina $\alpha\text{IIb}\beta_3$, los cuales son capaces de formar cuatro armazones mediante enlaces disulfuro (Pág. 7, párr. [0074-0077], pág. 4, párr. [0039], fig. 7, pág. 2, párr. [0022], pág. 12, párr. [0107], ej. 2, fig. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a construir librerías para la generación de péptidos como los divulgados en el documento D3, en los péptidos de unión hacia el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular A del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 26. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D3 menciona un ácido nucleico que codifica el péptido, un vector de expresión que comprende el ácido nucleico, una célula que comprende un vector de expresión (Pág. 11, párr. [0101-0103]), un método para preparar el péptido que comprende las siguientes etapas: preparar una librería con diferentes propiedades de unión, seleccionar y remover los péptidos que se unen a la proteína blanco (Pág. 54, reiv. 15), una composición farmacéutica y una formulación que comprende los péptidos generados (Pág. 10, párr. [0094-0099]).

Las reivindicaciones dependientes 27 a 37 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 26, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.



Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

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
D2	US7052705	1 a 23 y 26 a 47	Nivel Inventivo
D3	US2011/0136740	1 a 23 y 26 a 47	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la modificación del capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que *“vale la pena resaltar que ninguna de las reivindicaciones aquí presentadas reclama la misma materia contenida en otra reivindicación, por el contrario, cada una de las reivindicaciones define una modalidad específica de la invención y con diferente alcance respecto a las demás. Por lo tanto, consideramos que las objeciones respecto a la concisión y sustento del pliego reivindicatorio se superaron con las modificaciones realizadas sobre las reivindicaciones (...)”*

Se aclara que si bien el solicitante modificó el capítulo reivindicatorio de acuerdo a las recomendaciones realizadas por esta Oficina y restringió la materia al grupo inventivo 1. Aún se evidencian objeciones debido a que el capítulo contiene materia no patentable por esta Oficina, inconsistencias en la dependencia de las reivindicaciones, falta de claridad y concisión, porque contrario a lo indicado por el solicitante, las reivindicaciones 1, 24 y 25 comprenden materia que tiene el mismo alcance

Argumentos respecto al examen de novedad

El solicitante sostiene *“Teniendo en cuenta la modificación realizada sobre el pliego reivindicatorio, resulta relevante señalar que la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 divulgada en el documento D1 (GCPRILMRCKODSDCLAGCVCGPNGFCG, de acuerdo con el párrafo [00071] de dicho documento) no está dentro del alcance de ninguna de las reivindicaciones que aquí se presentan; razón por la cual el péptido que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) de la invención que aquí se reclama es novedoso sobre las enseñanzas del documento D1(...)”*

Se aclara que el solicitante tiene razón en la afirmación realizada, si bien el documento D1 no divulga la estructura de armazón de cistina presentada en el último capítulo reivindicatorio, esta Oficina lo utilizó como el documento más cercano porque es un documento del campo técnico y que además reclama las características generales descritas en las reivindicaciones independientes del capítulo reivindicatorio Radicado N° NC2018/002510 del 18 de mayo de 2018. Teniendo en cuenta las últimas modificaciones realizadas esta Oficina realizó una nueva búsqueda determinando que efectivamente se supera la objeción por novedad.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante afirma que *“Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, es claro que las principales características técnicas esenciales del péptido definido en las reivindicaciones que se presentan junto con este memorial no se enseñan ni se sugieren en el documento D1, contrario a las argumentaciones del examinador, esto porque, como se ha argumentado anteriormente, dicho documento no enseña ni sugiere un polipéptido derivado de EETI- II capaz de unirse al VEGF-A, mucho menos un polipéptido de unión*

Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

a VEGF-A que se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones que aquí se anexan. Por lo tanto, es evidente que la invención que aquí se reclama posee nivel inventivo(...)

Como se mencionó anteriormente en los argumentos presentados respecto al examen de novedad, el documento D1 se utilizó para afectar la materia contenida en el radicado estudiado en el primer requerimiento por Art. 45, porque a pesar de que los péptidos divulgados no se unen a VEGF-A si fueron obtenidos como polipéptidos derivados de EETI-II, como es el caso de la solicitud actual, además de presentar características estructurales similares.

De acuerdo a las últimas modificaciones presentadas por el solicitante, esta Oficina encuentra que es necesario realizar un examen de nivel inventivo, porque si bien los péptidos no son divulgados en el estado de la técnica, las características estructurales si se encuentran en documentos cercanos, cuya combinación nos permite afectar la patentabilidad de la materia reclamada. Los documentos trasladados en el Oficio actual son D2/US7052705 y D3/US20110136740. D2 se eligió como el documento más cercano a la solicitud, porque divulga péptidos antagonistas de VEFG₁₆₅ (isoformas de VEGF-A) de unión hacia el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFR-2), los cuales forman estructuras cíclicas mediante enlaces disulfuro conectados por dos residuos de cisteína (Col. 2, lns. 8-24, col.5, lns. 1-40), si bien los péptidos no se unen a la misma molécula blanco reclamada en la solicitud, el documento se seleccionó porque el objetivo de los péptidos diseñados tanto en la solicitud como en D2 es el mismo, y consiste en impedir la interacción entre el receptor (VEGFR-2) y VEAGF-A para evitar la activación de la cascada de señalización. Por otro lado, el documento D3 fue seleccionado porque divulga péptidos de nudos de cisteína diseñados para la unión específica a la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, los cuales son capaces de formar cuatro armazones (Pág. 2, párr. [0022], pág. 12, párr. [0107], ej. 2, fig. 1,). Ambos documentos en combinación contienen las características esenciales reclamadas en esta invención.

El solicitante sostiene *“En este sentido, los inventores de los péptidos que aquí se reclaman generaron bibliotecas de variantes de EETI-II exhibidas en fagos que comprenden secuencias aleatorizadas en el bucle 1, el bucle 2 y/o el bucle 5. Las bibliotecas se sometieron a rondas repetidas de cribado para identificar variantes que unen VEGF-A con alta afinidad (...)*

Se aclara que a pesar de que el solicitante identificó más de 150 péptidos y que divulga la secuencia para cada una de estos, las reivindicaciones independientes describen un sin número de posibilidades no exploradas por el solicitante y que para muchos de estos péptidos no está probado un efecto de mayor afinidad o actividad inhibidora como lo menciona el solicitante, razón por la cual esta Oficina no le atribuye un efecto técnico a las mismas.

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la



Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2018/0002510		Examen de patentabilidad							
		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2016/052012		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 15/09/2016							
Fecha de determinación estado de la técnica 15/09/2015				Prioridad X		Presentación			
Solicitante GENENTECH INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	48 a 51	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-47
Palabras clave utilizadas	VEGF-A, disulfide bond, scaffolds, cystine knot peptide, EETI-II mutant, cystine scaffold VEGF-A, enlace disulfuro, andamiaje, péptido de nudo de cisteína, mutantes EETI-II,
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 Makinen. Et al. <i>The Journal of Biological Chemistry</i>	27/07/2006 25/02/1999	- -	- -	A A
Patbase	US2002/106650 US2008/103098 US9187553 US2011/136740	08/08/2002 01/05/2008 17/11/2015 09/06/2011	- - - 1 a 23 y 26 a 47	- - - (Pág. 2, párr. [0022], pág. 12, párr. [0107], ej. 2, fig. 1), (Pág. 53, reiv. 1), (Pág. 7, párr. [0074-0077], pág. 4, párr. [0039], fig. 7), (Pág. 11, párr. [0101-0103]), (Pág. 54, reiv. 15), (Pág. 10, párr. [0094-0099])	A A A Y
Espacenet	US2011/136740 WO2012/064658 WO2007/038619	09/06/2011 18/05/2012 05/04/2007	- - -	- - -	A A A
Googlepatent	US2014/0073518 US7696320 US6559126 US7052705	13/03/2014 13/04/2010 06/05/2003 30/05/2006	- - - 1 a 23 y 26 a 47	- - - (Col. 2, Ins. 8-24, col.5, Ins. 1-40), (Col. 2, Ins. 8-24, col.5, Ins. 1-40), (Col. 4, Ins. 24-39), (Col. 26, Ins. 61-67, tabla. 5,col. 29, Ins. 18-22, col. 30, Ins. 26-28), (Col. 31, Ins. 18-21, tabla. 6).	A A A Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O 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			

Oficio N° 14258 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002510

(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: (07/10/2020)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	