

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

Señores

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL,
CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS
(CONICET),
UNIVERSIDAD NACIONAL DE GENERAL SAN MARTÍN

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ERITROPOYETINA HUMANA MODIFICADA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2019/058179

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 26 de septiembre de 2019.

PRIORIDAD: AR 20180102793 27 de septiembre de 2018.

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 09 de abril de 2021 bajo el número NC2021/0004449, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de obtener análogos de EPO que modulen selectivamente su rol eritropoyético y su rol citoprotector.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una eritropoyetina humana modificada con ausencia o disminución de su actividad eritropoyética, preferentemente con hasta un 0,5% de actividad eritropoyética con relación a la eritropoyetina humana, mayor tiempo de vida media en plasma, que mantiene su capacidad neuroprotectora y neuroplástica. Esta eritropoyetina humana modificada tiene anulada parcial o totalmente su unión a al menos uno de los receptores homo o heterodiméricos. Dicha anulación comprende la mutación de uno de los sitios de unión a los receptores homo o heterodiméricos mediante la incorporación de sitios consenso de N-glicosilación.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 09 de abril de 2021 bajo el N° NC2021/0004449.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

Oficio N° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 15 y 16 no es patentable, ya que, a pesar de que reclama una composición farmacéutica no incluye ninguna característica técnica esencial relativa a la misma y, en su lugar, menciona la expresión: *"comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la eritropoyetina humana modificada (...)"* que no se refiere a una proporción o concentración de un principio activo en términos de porcentaje, molaridad o similares; sino a una cantidad requerida para obtener un efecto terapéutico, lo cual está realmente asociado a un método de tratamiento de una afección que corresponde a materia no patentable.

5. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, la reivindicación 17 no se considera patentable, ya que, a pesar de que su preámbulo se refiere a la Eritropoyetina humana modificada de la reivindicación 1, no se incluye ninguna característica técnica esencial adicional a las ya referidas en las reivindicaciones precedentes y, en su lugar, se menciona que: *"que tiene actividad contra patologías seleccionadas del conjunto comprendido por Alzheimer, Parkinson, esclerosis amiotrófica lateral (ELA), enfermedades de las neuronas motoras, enfermedad de Huntington, atrofias espinocerebelosas, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedades incapacitantes como la depresión o la esquizofrenia, enfermedades del desarrollo como el síndrome de Down, daño del tejido nervioso por los accidentes cerebrovasculares (ACV) y las traumatismos cráneo-encefálicos"* y, dicha expresión, se refiere al uso del producto que se considera no patentable.

6. De la solicitud de patente

6.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: **"ERITROPOYETINA HUMANA CON MUTACIONES QUE GENERAN SITIOS DE GLICOSILACIÓN Y PROCESO PARA SU OBTENCIÓN"**.

6.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Oficio N° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

Esta oficina informa que:

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque, incluye múltiples reivindicaciones independientes para la categoría inventiva de producto, ya que, las reivindicaciones 1, 7, 8, 9, 10 y 11, corresponden a reivindicaciones independientes que reclaman una proteína, un ácido nucleico, un vector y una célula. Se recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto debe existir una única reivindicación independiente y las demás si corresponden a verdaderas modalidades deben presentarse como reivindicaciones dependientes.

La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una eritropoyetina humana modificada que comprende uno de once posibles conjuntos de mutaciones, pero, no se refiere ninguna secuencia de aminoácidos sin modificar que permita establecer la estructura precisa de la proteína resultante, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier secuencia de referencia para la eritropoyetina, sino únicamente variantes específicas con respecto a una secuencia particular. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las variantes exploradas, esto se logra incluyendo la secuencia de aminoácidos de la proteína de referencia.

Las reivindicaciones 1, 3 y 4 no son claras porque, reclaman una eritropoyetina humana modificada y mencionan que su *“actividad eritropoyética menor al 0,5 % en relación a una eritropoyetina nativa, que mantiene su capacidad neuroprotectora y neuroplástica”, “comprende una actividad eritropoyética de hasta el 0,2% en relación a una eritropoyetina humana” o “comprende nula actividad eritropoyética”* que corresponden a resultados a alcanzar y no definen la proteína, puesto que, contemplan cualquier alternativa estructural presente o futura que llegue a dicho fin, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante incluir las características técnicas esenciales que permiten llegar a dicho fin.

La reivindicación 2 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere sitios de unión al receptor como seleccionados de un conjunto de *posiciones “45-47, 15-17, 104, 98-100, 106-108, 149, 151-153, 76-78, 72-74, 62-64, 65-67 y sus combinaciones”* y dicha nomenclatura es imprecisa, puesto que, no es posible establecer si las posiciones referidas corresponden a un rango o región puntual; además, no se suministra ninguna secuencia de referencia en particular y esto impide definir apropiadamente las variables contempladas. Aunado a lo anterior, la referencia a *“combinaciones”* es ambigua ya que, impide establecer los sitios de unión seleccionados y por ende contempla un indeterminado número de posibles variantes todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los sitios de unión incluidos esto se logra, señalando las posiciones como sustituciones individuales sobre una secuencia de referencia y eliminando la referencia a combinaciones de estas que no han sido exploradas en la solicitud.

Las reivindicaciones 5 y 6 presentan errores de dependencia porque, se refieren a la eritropoyetina humana modificada de la reivindicación 1 pero, menciona secuencias de nucleótidos codificantes de las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 y 24 que no incluyen las mutaciones descrita en las opciones a) a k) de la reivindicación 1 ya que, las posiciones de aminoácidos 45, 47, 15, 17, 104, 98, 100, 106, 108, 149, 151, 153, 76, 78, 72, 74, 62, 64, 65 o 67 de las secuencias suministradas no corresponden a posiciones modificadas, con respecto a la SEQ ID NO: 26 que, de acuerdo con la descripción, corresponde a la secuencia de referencia sin modificar. Se sugiere al solicitante corregir los errores de dependencia de manera que se de coherencia al capítulo reivindicatorio.

Oficio N° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

La reivindicación 12 presenta errores de dependencia porque, se refiere como dependiente de sí misma. Se sugiere al solicitante corregir los errores de dependencia para dar coherencia a las reivindicaciones.

La reivindicación 18 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un proceso para la obtención de la eritropoyetina humana modificada de la reivindicación 1, el cual comprende ocho pasos los cuales no incluyen las condiciones esenciales requeridas para llevarse a cabo, ya que, no se incluyen las secuencias de los ácidos nucleicos que codifica la proteína modificada que son indispensables para reproducir el proceso, y/o las secuencias de los vectores empleados para la transfección, no se mencionan las células empleadas que permiten el plegamiento y la expresión de la proteína, así como tampoco se incluyen las técnicas, amortiguadores, tiempos y temperaturas empleadas para el aislamiento y purificación. Lo anterior porque la solicitud no ha explorado cualquier proceso para la producción de cualquier eritropoyetina modificada. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los procesos explorados, esto se logra incluyendo las condiciones esenciales que permitan la reproducción de este.

La reivindicación 20 no es clara porque, se refiere al vector empleado en el proceso, pero no define el mismo a través de sus características técnicas esenciales que corresponden a su secuencia completa de nucleótidos o a las secuencias de cada uno de los fragmentos estructurales. Se sugiere al solicitante incluir las características técnicas del vector de acuerdo con lo sugerido.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

6.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En este sentido, se evidencian inconsistencias entre la nomenclatura reportada para las sustituciones en la eritropoyetina y las modificaciones encontradas en las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 10, 22 y 24 que corresponderían a cada una de las variantes exploradas. Específicamente, se evidencia que las modificaciones:

- a. Lys45Asn y Asn47Thr;
- b. Tyr15Asn y Leu17Thr;
- c. Ser104Asn;
- d. Ala98Asn y Ser100Thr;
- e. Thr106Asn y Leu108Thr;
- f. Leu149Thr;
- g. Gly151Asn y Leu153Thr;
- h. Arg76Asn y Gln78Thr;
- i. Glu72Asn y Val74Thr;
- j. Glu62Asn y Trp64Thr; o
- k. Gln65Asn y Leu67Thr

No se encuentran presentes en ninguna de las SEQ ID NO: 2, 4, 8, 10 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 y, en su lugar, estas secuencias variantes comprenden sustituciones en posiciones diferentes a las referidas en la descripción (Págs. 13 a 16 y 27 a 36).

Oficio N° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

Lo anterior puede evidenciarse fácilmente al alinear las variantes SEQ ID NO: 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 con la secuencia referida como la proteína eritropoyetina humana sin modificar SEQ ID NO: 26 (Pág. 36); de manera que, como puede se muestra en el Alineamiento N° 1, la SEQ ID NO: 2 comprende únicamente la mutación Y42N, la SEQ ID NO: 4 comprende las mutaciones K72N y N72T, la SEQ ID NO: 8 comprende las mutaciones E89N y W91T, la SEQ ID NO: 10 comprende las mutaciones Q92N y L94T, la SEQ ID NO: 12 comprende las mutaciones E99N y V101T, la SEQ ID NO: 14 comprende las mutaciones R103N y Q105T, la SEQ ID NO: 16 comprende las mutaciones A125N y S127T, la SEQ ID NO: 18 comprende la mutación S131N, la SEQ ID NO: 20 comprende las mutaciones T133N y L135T, la SEQ ID NO: 22 comprende la mutación L176T y la SEQ ID NO: 24 comprende la mutación G178N, respecto a la secuencia de referencia(SEQ ID NO: 26).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_24	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60
SEQ_ID_NO_20	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60
SEQ_ID_NO_16	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60
SEQ_ID_NO_14	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60
SEQ_ID_NO_12	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60
SEQ_ID_NO_10	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60
SEQ_ID_NO_8	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60
SEQ_ID_NO_4	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60
SEQ_ID_NO_22	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60
SEQ_ID_NO_18	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60
SEQ_ID_NO_2	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60
SEQ_ID_NO_26	MGVHECPAWLWLLLSLLSLPLGLPVLGAPPRILICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHC	60

SEQ_ID_NO_24	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120
SEQ_ID_NO_20	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120
SEQ_ID_NO_16	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120
SEQ_ID_NO_14	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120
SEQ_ID_NO_12	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120
SEQ_ID_NO_10	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120
SEQ_ID_NO_8	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120
SEQ_ID_NO_4	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120
SEQ_ID_NO_22	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120
SEQ_ID_NO_18	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120
SEQ_ID_NO_2	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120
SEQ_ID_NO_26	SLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQAQVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQL	120

SEQ_ID_NO_24	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
SEQ_ID_NO_20	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
SEQ_ID_NO_16	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
SEQ_ID_NO_14	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
SEQ_ID_NO_12	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
SEQ_ID_NO_10	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
SEQ_ID_NO_8	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
SEQ_ID_NO_4	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
SEQ_ID_NO_22	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
SEQ_ID_NO_18	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
SEQ_ID_NO_2	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
SEQ_ID_NO_26	HVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKLT	180
**** * : *		
SEQ_ID_NO_24	KLYTGEACRTGDR	193
SEQ_ID_NO_20	KLYTGEACRTGDR	193
SEQ_ID_NO_16	KLYTGEACRTGDR	193
SEQ_ID_NO_14	KLYTGEACRTGDR	193
SEQ_ID_NO_12	KLYTGEACRTGDR	193
SEQ_ID_NO_10	KLYTGEACRTGDR	193
SEQ_ID_NO_8	KLYTGEACRTGDR	193
SEQ_ID_NO_4	KLYTGEACRTGDR	193
SEQ_ID_NO_22	KLYTGEACRTGDR	193
SEQ_ID_NO_18	KLYTGEACRTGDR	193
SEQ_ID_NO_2	KLYTGEACRTGDR	193
SEQ_ID_NO_26	KLYTGEACRTGDR	193

Alineamiento N° 1: Entre las muteinas SEQ ID NO: 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 y 24 y la secuencia de la eritropoyetina humana SEQ ID NO: 26.



Oficio N° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de septiembre de 2018, 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
D1	US20070072795	“Treatment of neurodegenerative disorders”	29 de marzo de 2007
D2	Gan, Y., <i>Stroke</i> ,	“Mutant erythropoietin without erythropoietic activity is neuroprotective against ischemic brain injury”	13 de septiembre de 2012
D3	Elliott, S., <i>The Journal of biological chemistry</i>	“Structural Requirements for Additional N-Linked Carbohydrate on Recombinant Human Erythropoietin”	02 de febrero de 2004

D1¹ divulga agentes eritropoyéticos para el tratamiento de desórdenes neurodegenerativos (Pág. 1, Resumen).

D2² divulga la identificación de un nuevo mutante no eritropoyético y la evaluación de sus efectos neuroprotectivos (Pág. 3071, Resumen).

D3³ divulga la introducción de secuencias consenso de N-glicosilación mediante mutagénesis dirigida al sitio en una cadena polipeptídica de una eritropoyetina recombinante (Pág. 16854, Resumen).

8. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

8.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0004449 del 09 de abril de 2021) se refiere a: *“Una eritropoyetina humana modificada con actividad eritropoyética menor al 0,5 % en relación a una eritropoyetina nativa, que mantiene su capacidad neuroprotectora y neuroplástica, caracterizada porque comprende al menos una mutación de un sitio de unión a un receptor homodimérico o heterodimérico mediante la incorporación de sitios consenso de glicosilación, y caracterizada porque dicha mutación es seleccionada del conjunto comprendido por: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
----------------------------	----	----

¹<https://patents.google.com/patent/US20070072795A1/en?q=US2007072795>

²Gan, Y., Xing, J., Jing, Z., Stetler, R. A., Zhang, F., Luo, Y., Ji, X., Gao, Y., & Cao, G. (2012). Mutant erythropoietin without erythropoietic activity is neuroprotective against ischemic brain injury. *Stroke*, 43(11), 3071–3077. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663120>

³ Elliott, S., Chang, D., Delorme, E., Eris, T., & Lorenzini, T. (2004). Structural requirements for additional N-linked carbohydrate on recombinant human erythropoietin. *The Journal of biological chemistry*, 279(16), 16854–16862. <https://doi.org/10.1074/jbc.M311095200>

Oficio N° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

Una eritropoyetina humana modificada caracterizada porque comprende	Una eritropoyetina humana modificada (Pág. 6, Párr. [0051])	Proteínas mutantes de eritropoyetina cada una comprendiendo (Pág. 3072, Col Der., <i>Results</i>)
al menos una mutación de un sitio de unión a un receptor homodimérico o heterodimérico mediante la incorporación de sitios consenso de glicosilación, y caracterizada porque dicha mutación es seleccionada del conjunto comprendido por: a. Lys45Asn y Asn47Thr; b. Tyr15Asn y Leu17Thr; c. Ser104Asn; d. Ala98Asn y Ser100Thr; e. Thr106Asn y Leu108Thr; f. Leu149Thr; g. Gly151Asn y Leu153Thr; h. Arg76Asn y Gln78Thr; i. Glu72Asn y Val74Thr; j. Glu62Asn y Trp64Thr;y k. Gln65Asn y Leu67Thr.	Que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 o 2 que incluye un sitio adicional de glicosilación con una modificación seleccionada de: Asn30, Thr32; Asn51,Thr53, Asn57,Thr59; Asn69; Asn69,Thr71; Ser68,Asn69,Thr71; Val87, Asn88, Thr90; Ser87Asn88Thr90; Ser87, Asn88, Gly89, Thr90; Ser87, Asn88, Thr90, Thr92; Ser87, Asn88, Thr90, Ala162; Asn69, Thr72, Ser87, Asn88, Thr90; Asn30, Thr32, Val87, Asn88, Thr90; Asn89, Ile90, Thr91; Ser87, Asn89, Ile90, Thr91; Asn36, Thr138; Asn138, Thr140; Thr125, y Pro124, Thr125 (Pág. 6, Párr. [0051-0071])	Una sustitución de un único aminoácido en los motivos de las regiones de unión al receptor EPO en donde las mutaciones S100E, R103A, R103E, S104I Y L108K generan una pérdida completa de la actividad eritropoyetica (Pág. 3073, Col Izq., Párr. [1]) pero la mutación S104I retiene el efecto neuroprotectivo contra el daño neural exitotxico y la muerte celular neuronal inducida con NMDA ((Pág. 3073, Col Izq., Párr. [1] y Pág. 3072, Fig. 1B)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una eritropoyetina humana modificada que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 o 2 que incluye un sitio adicional de glicosilación con una modificación seleccionada de: Asn30, Thr32; Asn51,Thr53, Asn57,Thr59; Asn69; Asn69,Thr71; Ser68,Asn69,Thr71; Val87, Asn88, Thr90; Ser87Asn88Thr90; Ser87, Asn88, Gly89, Thr90; Ser87, Asn88, Thr90, Thr92; Ser87, Asn88, Thr90, Ala162; Asn69, Thr72, Ser87, Asn88, Thr90; Asn30, Thr32, Val87, Asn88, Thr90; Asn89, Ile90, Thr91; Ser87, Asn89, Ile90, Thr91; Asn36, Thr138; Asn138, Thr140; Thr125, y Pro124, Thr125 (Pág. 6, Párr. [0051-0071]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la eritropoyetina modificada divulgada en el documento D1, consiste en que las modificaciones se localizan en posiciones diferentes.

No se evidencia un efecto técnico asociado las modificaciones porque, la reivindicación no incluye ninguna secuencia de referencia para la eritropoyetina humana y, por lo tanto, no es posible precisar estructuralmente las variantes referidas, por lo que, esto impide correlacionar la pruebas técnicas asociadas a las secuencias mutantes específicas SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22 y SEQ ID NO: 24, con cualquiera de las variantes con sustituciones sobre secuencias humanas no determinadas como la contempladas dentro del alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la eritropoyetina conocida en D1 con el fin de proporcionar una eritropoyetina alternativa?

Sin embargo, proteínas mutantes de eritropoyetina cada una comprendiendo una sustitución de un único aminoácido en los motivos de las regiones de unión al receptor



Oficio N° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

EPO residuos 99-109 (Pág. 3072, Col Der., *Results*), ya habían sido divulgadas en el documento D2 que se evalúa de manera particular las mutaciones S100E, R103A, R103E, S104I y L108K que generan una pérdida completa de la actividad eritropoyética (Pág. 3073, Col Izq., Párr. [1]) pero, la mutación S104I retiene el efecto neuroprotectivo contra el daño neural exitotóxico y la muerte celular neuronal inducida con NMDA ((Pág. 3073, Col Izq., Párr. [1] y Pág. 3072, Fig. 1B).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una mutación en la posición 104 como la referida en el documento D2, en una proteína de eritropoyetina humana modificada como la del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona los ADNc que contiene las mutaciones de aminoácido que codifican las proteínas mutantes de eritropoyetina y las líneas celulares HEK293 que expresan las proteínas mutantes (Pág. 3071, Col. Izq., Párr. [2]).

Las reivindicaciones 2 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 18 (NC2021/0004449 del 09 de abril de 2021) se refiere a: “Un proceso de obtención de la eritropoyetina humana modificada de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende los siguientes pasos: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D2
Un proceso de obtención de la eritropoyetina humana modificada de con al menos una mutación seleccionada de: a. Lys45Asn y Asn47Thr; b. Tyr15Asn y Leu17Thr; c. Ser104Asn; d. Ala98Asn y Ser100Thr; e. Thr106Asn y Leu108Thr; f. Leu149Thr; g. Gly151Asn y Leu153Thr; h. Arg76Asn y Gln78Thr; i. Glu72Asn y Val74Thr; j. Glu62Asn y Trp64Thr; y k. Gln65Asn y Leu67Thr., caracterizado porque comprende los siguientes pasos:	Un proceso para la obtención de un análogo de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) que comprende: (Págs. 16854-55, <i>Experimental Procedures</i>)	Un proceso para la obtención de una proteína mutante de eritropoyetina (MEPO) que comprende (Pág. 3072, Col. Izq., Párr. [2])
a. disponer de secuencias de ácidos nucleicos que codifican dicha eritropoyetina humana modificada; b. construir, al menos, un vector de cotransfección de células empaquetadoras; c. cotransfectar dichas células empaquetadoras productoras de partículas lentivirales que contienen dicha secuencia de ácido nucleico que codifica para dicha eritropoyetina humana modificada; d. cosechar dichas partículas lentivirales producidas por las células empaquetadoras del paso c-; e. transducir células capaces de expresar y plegar la eritropoyetina humana modificada con dichas	Generar un ADNc que codifica el análogo, ligarlo en un vector de expresión SV40, transfectar los vectores en células COS-1, recuperar el ADN para transformar células de ovario de hámster chino y obtener una expresión estable (Págs. 16854-55, <i>Experimental Procedures</i>)	Generar ADNc que codifiquen las MEPO con una mutación de aminoácido simple y una etiqueta de seis His en el 3' terminal mediante mutagénesis sitio específica basada en PCR, transfectar células HEK293 y purificar la proteína recombinante a partir del medio de cultivo empleando columnas de flujo superior de Ni-NTA agarosa (Pág. 3072, Col. Izq., Párr. [2])



Oficio N° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

partículas lentivirales de dicho paso d-; f. seleccionar las células del paso e- que comprendan la secuencia de ácido nucleico que codifica para dicha eritropoyetina humana modificada; g. cultivar las células del paso f- para que expresen dicha eritropoyetina humana modificada y; h. aislar y purificar dicha eritropoyetina humana modificada.		
---	--	--

D3 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 18, ya que divulga un proceso para la obtención de un análogo de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) hiperglicosilada que comprende: generar un ADNc que codifica el análogo, ligarlo en un vector de expresión SV40, transfectar los vectores en células COS-1, recuperar el ADN para transformar células de ovario de hámster chino y obtener una expresión estable (Págs. 16854-55, *Experimental Procedures*).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el proceso divulgado en el documento D3, consiste en que la eritropoyetina producida comprende modificaciones se localizan en posiciones diferentes.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia porque, la reivindicación no incluye ninguna secuencia de ácido nucleico que produzca la eritropoyetina humana modificada y, sin esta condición esencial no es posible reproducir el proceso reclamado ya que, no se pueden precisar estructuralmente las variantes referidas, esto impide correlacionar la pruebas técnicas asociadas a los procesos de obtención que comprenden las secuencias de nucleótidos específicas SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21 y SEQ ID NO: 23, con cualquiera de los procesos generales contemplados dentro del alcance de la reivindicación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso de obtención de una eritropoyetina humana modificada conocido en D3 con el fin de proporcionar un proceso alternativo?

Sin embargo, un proceso para la obtención de una proteína mutante de eritropoyetina (MEPO) que comprende: generar mediante mutagénesis sitio específica empleando reacción en cadena de polimerasa ADNc que codifican las MEPO con una mutación de aminoácido simple y una etiqueta de seis His en el 3' terminal, transfectar células HEK293 y purificar la proteína recombinante a partir del medio de cultivo empleando columnas de flujo superior de Ni-NTA agarosa (Pág. 3072, Col. Izq., Párr. [2]), ya había sido divulgado en el documento D2 que, además, refiere las proteínas mutantes de eritropoyetina cada una comprendiendo una sustitución de un único aminoácido en los motivos de las regiones de unión al receptor EPO residuos 99-109 (Pág. 3072, Col Der., *Results*), en donde de manera particular, las mutaciones S100E, R103A, R103E, S104I y L108K generan una pérdida completa de la actividad eritropoyetica (Pág. 3073, Col Izq., Párr. [1]) y, la mutación S104I retiene además, el efecto neuroprotectivo contra el daño neural exitotóxico y la muerte celular neuronal inducida con NMDA ((Pág. 3073, Col Izq., Párr. [1] y Pág. 3072, Fig. 1B).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un ADNc que codifique una eritropoyetina con una mutación en la posición 104 como la referida en el documento D2, en un proceso de purificación de una eritropoyetina



Oficio N° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

humana modificada como la del documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 18. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona los ADNc que contiene las mutaciones de aminoácido que codifican las proteínas mutantes de eritropoyetina y las líneas celulares HEK293 que expresan las proteínas mutantes (Pág. 3071, Col. Izq., Párr. [2])

Las reivindicaciones dependientes 19 a 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 18, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20070072795	1 a 14	Nivel inventivo
D2	Gan, Y., <i>Stroke</i> ,	1 a 14 y 18 a 25	Nivel inventivo
D3	Elliott, S., <i>The Journal of biological chemistry</i>	18 a 25	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 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 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° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.	Examen de patentabilidad							
NC2021/0004447	1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.	Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2019/058179	26 de septiembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación		
27/09/2018				X				
Solicitante								
UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL, CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS (CONICET), UNIVERSDAD NACIONAL DE GENERAL SAN MARTÍN								
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:								
Art. 14	17	Art. 15	-	Art. 20	15 y 16	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 14 y 18 a 25
Palabras clave utilizadas	ERITROPOYETIN, MUTANT, VARIANT, GLYCOSILATION, NEUROPROTECTIVE EFFECT
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 38/00

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⁾
SIPI	CO 00048531	28/06/2000	-	-	A
	CO 00048963	29/06/2000	.-	-	
	CO 03054618	27/06/2003	-	-	
	CO 03089905	08/10/2003	-	-	
	CO 97057986	03/10/1997	-	-	
	CO NC2022/0002934	15/03/2022	-	-	
ISA EPO	WO9424160	27/10/1994	-	-	A
	CN102186879	14/09/2011	-	-	
	WO9505465	23/02/1995	-	-	
	WO2004003176	08/01/2004	-	-	
	US2007072795	29/07/2007	1 a 14	(Pág. 6, Párr. [0051-0071])	Y
	US2012094906	19/04/2012	-	-	A
STN	Elliott, S.	02/02/2004	18 a 25	(Págs. 16854-55, <i>Experimental Procedures</i>)	Y
	CN 110554121	10/12/2019	-	-	A
	Yu Gan.	11/11/2012	1 a 14 y 18 a 25	(Pág. 3072, Col Der., Results), (Pág. 3073, Col Izq., Párr. [1]), (Pág. 3073, Col Izq., Párr. [1] y Pág. 3072, Fig. 1B), (Pág. 3071, Col. Izq., Párr. [2]).	Y
	Boissel, J. P.	1993	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O			Elliott, S., Chang, D., Delorme, E., Eris, T., & Lorenzini, T. (2004). Structural requirements for additional N-linked carbohydrate on recombinant human erythropoietin. The Journal of biological chemistry, 279(16), 16854–16862. https://doi.org/10.1074/jbc.M311095200 Yu Gan, PhD, Juan Xing, MD, Zheng Jing, PhD, R. Anne Stetler, PhD, Feng Zhang, MD, PhD, Yumin Luo, MD, PhD, Xunming Ji, MD, Yanqin Gao, MD, and Guodong Cao, PhD (2012) Mutant Erythropoietin Without Erythropoietic Activity		



Oficio N° 2680 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0004447

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Is Neuroprotective Against Ischemic Brain Injury. StrokeVolume 43, Issue 11, November 2012; Pages 3071-3077. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663120 Boissel, J. P., Lee, W. R., Presnell, S. R., Cohen, F. E., & Bunn, H. F. (1993). Erythropoietin structure-function relationships. Mutant proteins that test a model of tertiary structure. The Journal of biological chemistry, 268(21), 15983–15993.
(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: (10/02/2024)	

