

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 10-79133- -9	FECHA: 2012-12-07 10:07:16
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CASTELLANOS ABONDANO MARGARITA
info@castellanosyco.co

Asunto: Radicación: 10-79133- -9
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 23301
 Folios: 9

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2009/000017				
Fecha de Presentación Internacional	06/01/2009				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 64 a 98	30/Junio/2010
Reivindicaciones:	Folios 99 a 106	25/Junio/2010
Dibujos:	Folios 108 a 109	25/Junio/2010
Oposiciones:	Folios 142 a 148	Procaps 17/Noviembre/2011
	Folios 187 a 196	Lafrancol 17/Noviembre/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 127 a 132	5/Marzo/2012
Prioridad:	DE 10 2008 003 568.8	9/Enero/2008
	US 61/044,659	14/Abril/2008
	DE 10 2008 025 008.2	24/Mayo/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

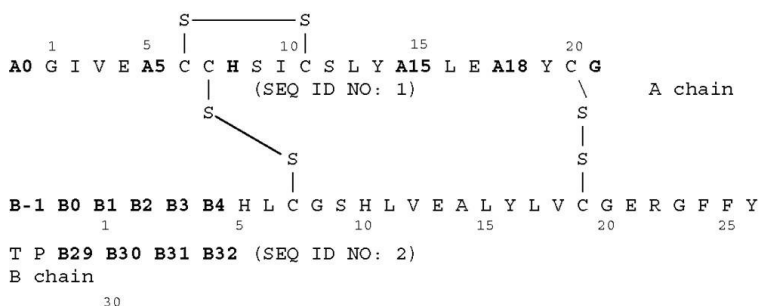
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se procede al análisis del total de las reivindicaciones del capítulo reivindicatorio (Fls. 99 a 106).

Título de la solicitud: “Análogos de insulina en los cuales el extremo de la cadena B consiste en un residuo aminoácido, el residuo aminoácido N-terminal de la cadena A de la insulina es un residuo lisina o arginina, la posición A8 del aminoácido está ocupada por un residuo histidina, la posición A21 del aminoácido está ocupada por un residuo glicina, y se efectúan una o más sustituciones y/o adiciones de residuos aminoácidos negativamente cargados en las posiciones A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 y B4” (modificado en el Fl. 135).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un análogo de insulina con un mejorado perfil farmacocinético.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un análogo de insulina de la fórmula I:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K14/62.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (c))

El objeto de la reivindicación 31 no es patentable de acuerdo con el Art citado, porque hace referencia a un organismo hospedante, donde éste puede ser un animal o una planta.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 19 y 20 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 – 16 no son concisas, porque presentan una excesiva complejidad de acuerdo a los parámetros de sustitución señalados, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

La reivindicación 17 no es clara porque no caracteriza el procedimiento para preparar un análogo de insulina. Se requiere hacer la aclaración respectiva.

La reivindicación 18 carece de concisión porque utiliza las expresiones “un precursor del análogo de insulina”, “se trata enzimáticamente para dar insulina de dos cadenas”, “una acoplamiento con argininamida en presencia de una enzima con actividad tripsina”, “el análogo de insulina se aísla”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se recuerda al solicitante que un procedimiento se caracteriza por una serie de etapas definidas y las condiciones en las cuales se llevan a cabo.

Las reivindicaciones 22 – 26 hacen referencia a una formulación. Se recuerda al solicitante que una formulación se caracteriza por sus componentes y proporciones dentro de la misma.

En las reivindicaciones 21 y 22, para efectos prácticos, un producto farmacéutico y una formulación son lo mismo, por lo tanto se sugiere dejar solo la reivindicación 22 y eliminar la reivindicación 21.

La reivindicación 26 no es concisa porque utiliza el término “una chaperona química”. Se requiere definir la chaperona por sus características esenciales.

Las reivindicaciones 27 – 30 reclaman un ADN o un vector que comprende el ADN. Se recuerda al solicitante que un ácido nucleico se caracteriza por su secuencia de polinucleótidos.

Las reivindicaciones 33 – 39 no son concisas porque reclaman composiciones de los análogos de insulina con múltiples péptidos como un péptido similar a glucagón-1 (GLP1), exendina-3, exendina-4 o análogos o derivados de los mismos, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Por demás se recuerda al solicitante que esta manera de reclamar no es apropiada, porque el segundo componente se está definiendo por su función o uso, lo cual no define inequívocamente un ingrediente activo como tal. Además, si bien se nombran en la descripción y en las reivindicaciones 34 – 39, no se evidencia un efecto técnico generado por la combinación reclamada en la presente solicitud tal como sinergia, disminución de dosis, disminución de efectos secundarios etc. Por lo tanto se sugiere al solicitante eliminar esta reivindicación del alcance del pliego reivindicatorio porque no encuentra soporte en la descripción.

La reivindicación 41 no es clara porque reclama una formulación acuosa del análogo de insulina que puede comprender “menos de 15 µg/ml a 2 mg/ml de zinc”. Se sugiere definir si el contenido de zinc es menor a una cantidad específica y no a un rango de concentración.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 42 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1° Un análogo de insulina de la fórmula I que comprende el análogo Arg (A0), His (A8), Glu (A5), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ insulina humana y una formulación que comprende el análogo. Reivindicaciones 1 – 16 y 21 – 26.

2° - 36° Un análogo de insulina de la fórmula I que comprende consecutivamente uno de los análogos de la reivindicación 16 y una formulación que comprende el análogo. Reivindicaciones 1 – 16 y 21 – 26, parcialmente.

37° Un procedimiento para preparar un análogo de insulina. Reivindicaciones 17 y 18.

38° Un ADN que codifica un precursor de un análogo de insulina, la cadena A o la cadena B de un análogo de insulina y un vector que comprende el ADN. Reivindicaciones 27 – 30, parcialmente.

39° Un análogo de preproinsulina. Reivindicación 32.

40° Una formulación que comprende un análogo de insulina y adicionalmente un péptido similar a glucagón-1 (GLP1), exendina-3, exendina-4 o análogos o derivados de los mismos. Reivindicaciones 33 – 39.

41° Una formulación acuosa del análogo de insulina que comprende nada de zinc. Reivindicaciones 40 y 41, parcialmente.

42° Una formulación acuosa del análogo de insulina que comprende menos de 2 mg/ml de zinc. Reivindicaciones 41 y 42, parcialmente.

No se guarda un concepto común inventivo porque los análogos de insulina de los grupos 1 – 36 corresponden a análogos con aminoácidos variables que no comparten una estructura esencial para la actividad común. Así mismo, el procedimiento del grupo inventivo 37 no guarda un concepto común inventivo con los grupos 1 – 36 porque no es un procedimiento especialmente diseñado para fabricar los análogos de insulina, debido a que éstos se pueden preparar por otros métodos, como síntesis química y el procedimiento no está adecuadamente caracterizado. De igual forma, el grupo inventivo 38 no guarda un concepto común con los grupos inventivos 1 – 36 porque al no estar definida la secuencia de polinucleótidos, ésta no necesariamente codifica el análogo de los grupos 1 – 36. Del mismo modo, el grupo inventivo 39 comprende el péptido C, de manera que no guarda una relación estructural con los análogos de los grupos inventivos 1 – 36. Finalmente, las formulaciones de los grupos inventivos 40 – 42 no guardan un concepto común inventivo porque una formulación que comprende un análogo de insulina que además de tener un residuo de histidina en la posición 8, también comprende modificaciones en las posiciones A0, A5, B-1, B0, B2, B3, B4 y B29 ya se había divulgado en los documentos D1 y D3 o D2 y D3.

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

8. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Lafrancol

1. Dice el opositor que esta solicitud carece de novedad y nivel inventivo, puesto que las composiciones farmacéuticas que comprenden análogos de insulina con perfil basal de tiempo/acción, y cadena A y B con enlaces, son conocidos en la industria farmacéutica.
2. Señala el opositor que la presente solicitud pretende acceder a un beneficio patentario sobre composiciones farmacéuticas que se encuentran cubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico y que moléculas como la insulina se encuentran bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable, para lo cual adjunta los documentos “The Index Merck” (Fis. 192 y 193) y “Farmacología Básica y Clínica” (Fis. 194 a 196), de manera que no existe novedad ni nivel inventivo sobre tales agentes.
3. Dice el opositor que las insulinas disponibles en el mercado son prácticamente idénticas a la hormona natural, con la diferencia que se les realiza ligeras modificaciones en la molécula original que son los responsables de las diferencias cinéticas que caracterizan cada preparado.

Respuestas del Solicitante

1. Dice el solicitante que los argumentos del opositor son vagos y no se refieren a las características esenciales que le confieren su carácter novedoso e inventivo a la presente invención.

2. Sostiene el solicitante que el hecho de que los componentes de una formulación sean conocidos en el arte previo, no le resta novedad a la misma, aún más en el presente caso, en que las composiciones comprenden un ingrediente activo que es nuevo.

Respuesta del Examinador Técnico

Los argumentos del opositor no desvirtúan la novedad ni el nivel inventivo de la presente solicitud porque los documentos presentados del estado del arte no anticipan las características técnicas del objeto de esta solicitud.

Argumentaciones de Procaps

1. Dice el opositor que esta solicitud carece de nivel inventivo en vista de lo divulgado en los documentos US6100376 y WO2007081824
2. Señala el opositor que el documento US6100376 se refiere a derivados de insulina con una mayor estabilidad en medio acuoso y que comprende un radical R31, cuya definición corresponde a una característica de los análogos de la presente solicitud.
3. Argumenta el opositor que el documento WO2007081824 enseña que análogos de insulina que comprenden sustituciones de histidina son más resistentes a la fibrilación.

Respuestas del Solicitante

1. Dice el solicitante que el documento US6100376 no divulga todas las modificaciones del análogo de la presente solicitud, como por ejemplo un análogo que comprenda una Arg C-terminal o una cadena B Lis-amidada.
2. Sostiene el solicitante que el documento WO2007081824 no divulga todas las modificaciones del análogo de la presente solicitud
4. Señala el solicitante que las modificaciones en las posiciones A0, A5, B-1, B0, B2, B3, B4 y B29 no constituyen una derivación obvia de las enseñanzas combinadas en los documentos US6100376 y WO2007081824 y que en la presente solicitud se evidencia sorprendentemente una acción retardada de la insulina, comparada con la insulina Glargina, análogo que se diferencia en los grupos A0, B-1, B0 y en la posición B32.

Respuesta del Examinador Técnico

Los documentos presentados por el opositor no desvirtúan el nivel inventivo de la presente solicitud puesto que no resulta evidente para la persona del oficio normalmente versada en la materia, obtener análogos que comprenden las modificaciones del objeto de la presente solicitud. Si bien el documento US6100376 enseña un análogo de insulina que comprende un residuo B31 amidado y el documento WO2007081824 enseña que la introducción de residuos de histidina en A8 y otros residuos, permite obtener un análogo más estable frente a la formación de aglomerados, la presente solicitud comprende modificaciones adicionales que no son revelados en estos dos documentos.

9. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: enero 9 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5,008,241	"Novel insulin peptides"	16/Abril/1991
D2	US20050171009	"Acidic insulin preparations with improved stability"	4/Agosto/2005
D3	Biochemistry, Vol. 32, Pág. 10773-8	"Engineering stability of the insulin monomer fold with application to structure-activity relationships"	12/Octubre/1993

D1¹ divulga un análogo de insulina en el que A21 es Ala, Ser, Thr o Gly (Col. 3, líneas 15-19) y en el que el grupo C-terminal de la cadena B es bloqueada por un grupo amida (Col. 3, línea 4)

D2² enseña el análogo de insulina Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana (Pág. 2, Párr. 24).

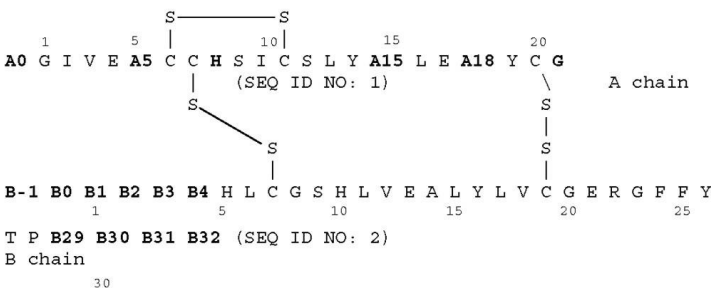
D3³ divulga un análogo de insulina que comprende el residuo His en A8 (Resumen y Pág. 10776, Col. derecha, Párr. 2).

10. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo inventivo 1

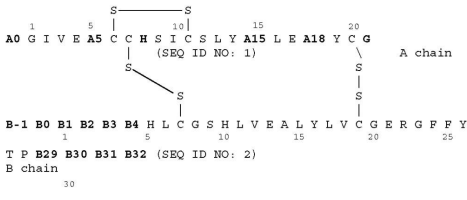
La **reivindicación 1** consiste en un análogo de insulina de la fórmula I:



- En que
- A0 corresponde a Lys o Arg;
 - A5 corresponde a Asp, Gln o Glu;
 - A15 corresponde a Asp, Glu o Gln;
 - A18 corresponde a Asp, Glu o Asn;
 - B-1 corresponde a Asp, Glu o un grupo amino;
 - B0 corresponde a Asp, Glu o un enlace químico;
 - B1 corresponde a Asp, Glu o Phe;
 - B2 corresponde a Asp, Glu o Val;
 - B3 corresponde a Asp, Glu o Asn;
 - B4 corresponde a Asp, Glu o Gln;
 - B29 corresponde a Lys o un enlace químico;
 - B30 corresponde a Thr o un enlace químico;
 - B31 corresponde a Arg, Lys o un enlace químico;
 - B32 corresponde a Arg-amida, Lys-amida o un grupo amino;
- En que dos residuos aminoácidos del grupo que comprende A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 y B4 corresponden, simultánea e independientemente uno de otro, a Asp o Glu.

1 <http://www.google.com/patents/US5008241>
2 www.google.com/patents/US20050171009
3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8399225>

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

Características esenciales	D1	D2	D3
Un análogo de insulina de la fórmula I: 	Un análogo de insulina en el que:	Un análogo de insulina en el que:	Un análogo de insulina en el que:
En que			
A0 corresponde a Lys o Arg;	No se menciona	No se menciona	No se menciona
A5 corresponde a Asp, Gln o Glu;	A5 es Glu	A5 es Glu	A5 es Glu
A8 es His	No se menciona	No se menciona	A8 es H (Resumen y Pág. 10776, Col. derecha, Párr. 2)
A15 corresponde a Asp, Glu o Gln;	A15 es Glu	A15 es Glu	A15 es Glu
A18 corresponde a Asp, Glu o Asn;	A18 es Asn	A18 es Asn	A18 es Asn
A21 corresponde a Ala, Ser, Thr o Gly;	A21 es Ala, Ser, Thr o Gly (Col. 3, líneas 15-19)	A21 es Gly (Pág. 2, Párr. 24)	No se menciona
B-1 corresponde a Asp, Glu o un grupo amino;	B-1 es un grupo amino	B-1 es un grupo amino	B-1 es un grupo amino
B0 corresponde a Asp, Glu o un enlace químico;	B0 es un enlace químico	B0 es un enlace químico	B0 es un enlace químico
B1 corresponde a Asp, Glu o Phe;	B1 es Phe	B1 es Phe	B1 es Phe
B2 corresponde a Asp, Glu o Val;			
B3 corresponde a Asp, Glu o Asn;	B3 es Asn	B3 es Asn	B3 es Asn
B4 corresponde a Asp, Glu o Gln;	B4 es Glu	B4 es Glu	B4 es Glu
B29 corresponde a Lys o un enlace químico;	B29 es Lys	B29 es Lys	B29 es Lys
B30 corresponde a Thr o un enlace químico;	B30 es Thr	B30 es Thr	B30 es Thr
B31 corresponde a Arg, Lys o un enlace químico;	B31 un aminoácido básico (Col. 5, líneas 14-17)	B31 es Arg (Pág. 2, Párr. 24)	No se menciona
B32 corresponde a Arg-amida, Lys-amida o un grupo amino; En que dos residuos aminoácidos del grupo que comprende A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 y B4 corresponde, simultánea e independientemente uno de otro, a Asp o Glu.	Un residuo amida en el extremo C-terminal de la cadena B (Col. 3, línea 4)	B32 es Arg (Pág. 2, Párr. 24)	No se menciona

Los documentos D1, D2 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

D1 enseña un análogo de insulina en el que A21 es Ala, Ser, Thr o Gly (Col. 3, líneas 15-19) y en el que el grupo C-terminal de la cadena B es bloqueada por un grupo amida (Col. 3, línea 4) o en el que una carga positiva es introducida por la presencia de un residuo de aminoácido básico en B31 (Col. 5, líneas 10-17). D1 también enseña que estos análogos tienen estabilidad mejorada y un mejorado perfil tiempo/acción (Col. 3, líneas 49-53) y que pueden estar disueltos en una preparación (Col. 4, líneas 26-53).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el análogo de insulina de D1 consiste en que el análogo de la solicitud comprende un residuo His en A8 y un

residuo Lys o Arg en A0.

D2 divulga el análogo de insulina Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana (Pág. 2, Párr. 24).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el análogo de insulina de D2 consiste en que el análogo de la solicitud comprende un residuo His en A8 y un residuo Lys o Arg en A0.

D3 divulga un análogo de insulina que comprende el residuo His en A8, el cual tiene una estabilidad mejorada, asociada con una mejorada actividad biológica (Resumen y Pág. 10776, Col. derecha, Párr. 2).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el análogo de insulina de D3 consiste en que el análogo de la solicitud también incluye un aminoácido de carácter básico amidado en la terminal C de la cadena B, un residuo de glicina, alanina, serina o treonina en la posición A21 y y un residuo Lys o Arg en A0.

Estas diferencias no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al análogo reclamado en esta solicitud porque no parece presentar un mejor perfil tiempo/acción, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un análogo de insulina alternativo a los ya conocidos en los documentos D1, D2 o D3.

Teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 ya divulgaban análogos de insulina que comprenden Ala, Ser, Thr o Gly en la posición A21 y en el que el grupo C-terminal de la cadena B es bloqueada por un grupo amida o en el que una carga positiva es introducida por la presencia de un residuo de aminoácido básico, como Arg, en B31 o B32, la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, incluir el residuo His en A8 del documento D3 en los análogos de insulina de los documentos D1 o D2, e incluir un aminoácido básico, como Arg o Lys en A0, teniendo en cuenta que es bien conocido en el estado del arte que se puede disminuir la solubilidad de la insulina en un rango de pH fisiológico mediante la modificación del punto isoelectrico de la insulina, al introducir aminoácidos básicos como Arg⁴, para obtener análogos de insulina alternativos. La persona del oficio medianamente versada en la materia se vería motivada a utilizar el residuo His A8 en los análogos de los documentos D1 o D2 porque esta sustitución le confiere una estabilidad mejorada, asociada con una mejorada actividad biológica (Resumen y Pág. 10776, Col. derecha, Párr. 2).

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones 2 – 16 y 21 – 26 es obvia y no tiene nivel inventivo.

11. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5,008,241	1 – 16 y 21 – 26	Nivel inventivo
D2	US20050171009	1 – 16 y 21 – 26	Nivel inventivo
D3	Biochemistry, Vol. 32, Pág. 10773-8	1 – 16 y 21 – 26	Nivel inventivo

⁴ US5,506,202. Insulin derivatives, a process for the preparation thereof, the use thereof, and a pharmaceutical formulation containing them. Col. 1, líneas 43-53. Publicado el 9 de abril de 1996.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2012-12-25

Elaboró: Moncaleano Prado Juan David

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon