

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-11783- -7	FECHA: 2013-11-19 15:44:13
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)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Asunto: Radicación: 12-11783- -7
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 21495
 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/EP2010/061159				
Fecha de Presentación Internacional	30/07/2010				

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:	Radicado 12-011783-00000-0000	26/Enero/2012
Reivindicaciones:	Radicado 12-011783-00000-0000	26/Enero/2012
	Radicado 12-011783-00006-0000	30/Abril/2013
Dibujos:	Radicado 12-011783-00000-0000	26/Enero/2012
Oposiciones:	Radicado 12-011783-00003-0000	Procaps 24/Octubre/2012
Respuesta de la solicitante:	Radicado 12-011783-00006-0000	30/Abril/2013
Prioridad:	EP 09167027,3	31/Julio/2009
	EP 09174525,7	29/Octubre/2009
	EP 09179336,4	15/Diciembre/2009
	EP 09179818,1	18/Diciembre/2009

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.

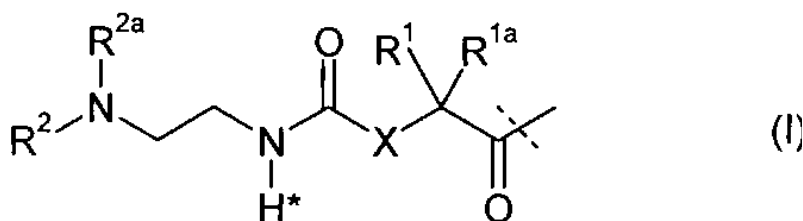
3. Objeto de la invención

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 la solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 46 del capítulo reivindicatorio (Radicado 12-011783-00006-0000).

Título de la solicitud: “Profármacos que comprenden un conjugado de insulina-conector”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en desarrollar insulina de acción prolongada sin comprometer la farmacodinamia de la insulina por unión permanente de una entidad de alto peso molecular o por daño estructural a la molécula durante su presencia en la formulación de liberación prolongada.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un profármaco o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que comprenden un conjugado de insulina-conector D-L, en el que D representa el resto de insulina; y –L es un resto conector que no es biológicamente activo –L¹ representado por la fórmula (I),



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 47/48; A61P 3/10; A61K 38/28; C07K 14/62.

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

No obstante, las reivindicaciones 33, 35 y 36 se encabezan como un profármaco, éste se define en términos de su uso, por lo tanto no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

Título

Se solicita hacer el título más concreto según las características técnicas de la solicitud de la solicitud.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque no define el espaciador al que se refiere. Se sugiere a la solicitante definirlo.

La reivindicación 1 se refiere a un hidrogel, definiéndolo de forma general y utilizando expresiones inespecíficas como “basado en”, “en donde el hidrogel está compuesto

por restos de cadenas principales interconectados por enlaces hidrolíticamente degradables” y “donde cada resto de reticulación finaliza con por lo menos dos de los enlaces hidrolíticamente degradables”. Esta forma de definir el hidrogel no es clara y da lugar a múltiples opciones que no se encuentran soportadas en la descripción. Por lo tanto, se sugiere definir estructuralmente el hidrogel.

No es claro a que se refiere la solicitante con el nitrógeno N^{Aa1} en la reivindicación 7. Se solicita realizar la aclaración respectiva.

La representación estructural en las reivindicaciones 14, 15 y 16 se encuentra borrosa. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

La reivindicación 22 se refiere a un profármaco definiéndolo porque “puede administrarse por inyección a través de una aguja más pequeña que un diámetro interno de 0,6 mm”, que es un resultado a alcanzar y no define al profármaco, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 27 es de producto, y sólo puede ser definida en términos de su proceso de fabricación si: el producto es nuevo e inventivo y no se puede definir por sus características estructurales. Se sugiere definirlo por sus características esenciales, estructurales o funcionales.

La reivindicación 28 pretende definir la cantidad del profármaco e hidrogel por el régimen de administración, sin definir la cantidad a la que se refiere la solicitante. Se sugiere dar claridad, incluyendo los valores de dosis de los ingredientes en la composición.

La reivindicación 31 se refiere a una composición que comprende uno o más agentes biológicos adicionales, haciendo referencia a un sinnúmero de compuestos, algunos de estos definidos únicamente por su actividad. No se encuentra soporte descriptivo de composiciones que comprendan estas combinaciones, ni de algún efecto técnico generado por las mismas, tal como sinergia, disminución de dosis, etc. Por lo tanto se sugiere eliminarla del alcance del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 32 se refiere a un envase, el cual se define por su contenido. Se recuerda a la solicitante que el envase pertenece a un campo técnico diferente y el mismo se define por sus características técnicas tales como dimensiones y configuración. Puesto que no existe soporte del desarrollo de un envase, se sugiere eliminar esta reivindicación.

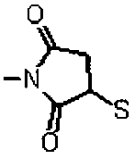
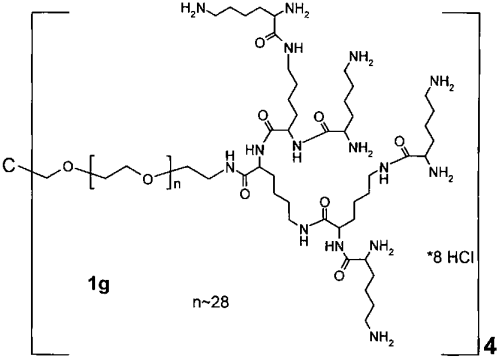
Se sugiere eliminar la referencia a uso de la reivindicación 33, puesto que los usos no son objeto de patentabilidad.

Las reivindicaciones 45 y 46 hacen referencia a las reivindicaciones 63 y 64, las cuales no hacen parte del capítulo reivindicatorio. Se sugiere realizar la corrección respectiva.

Las reivindicaciones 45 y 46 no son concisas porque se refiere a temperatura ambiente, sin definirla.

Las reivindicaciones 1, no son concisas y dan lugar a un sinnúmero de opciones que no se encuentran soportadas en la descripción de la solicitud. Para ilustración se encuentra la siguiente tabla:

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
X	-NH-, -CH-N(CH ₃)-C(O)-(CH ₂) ₅ -

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
R1	-CH ₃
R1a	-CH ₃
R2	H, AlquilC ₆
R2a	H, -CH ₃
Conector entre L2 y Z	
Z	

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Procaps

La opositora afirma que la solicitud se refiere a un profármaco o una sal aceptable del mismo, que comprende un conjugado de insulina-conector D-L para uso en un método de tratamiento o enfermedades o trastornos que pueden ser tratados por insulina, una composición farmacéutica que comprende dicho fármaco, un contenedor, una suspensión, un kit que comprende la composición farmacéutica y un procedimiento de preparación del profármaco.

La opositora se refiere a los documentos WO 2009/010428 publicado el 22 de enero de 2009 y WO 2008/148839 publicado el 11 de diciembre de 2008.

Del documento WO 2009/010428 afirma que revela análogos de insulina pegilados que exhiben resistencia a las proteasas y que pueden ser administrados por vía oral o pulmonar y que de forma particular se revela un análogo de insulina pegilado en el que PEG se conjuga a la insulina a través de un enlazador Q1, donde Q1 representa un grupo -CH₂ CH₂NH-COCH₂CH₂CO.

Por otra parte, dice que el documento WO 2008/148839 se refiere a polímeros de exendina-4 de acción prolongada o agonistas derivados de exendina de la fórmula Pol-LE, en la que Pol es un polímero, L es un enlazador de liberación lenta y E es una exendina o agonista de exendina, y que se revela que los derivados son útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus.

El opositor concluye que el objeto de la solicitud no tiene nivel inventivo a la luz de los documentos WO 2009/010428 y WO 2008/148839.

Respuestas de la Solicitante

La solicitante argumenta que a diferencia con el documento WO 2009/010428, la solicitud se refiere a un gel polimérico que actúa como un conjugado de insulina enlazador y dichos geles no son enseñados ni sugeridos en la esta anterioridad.

Acerca del documento WO 2008/14883, la solicitante afirma que se refiere a un polímero de acción prolongada agonista de exendina o exendina-4, donde el ingrediente activo actúa como un agonista GLP-1 que aumenta la liberación de insulina en células isletas y que este principio activo es totalmente distinto a la insulina y se dirige a diferentes grupos de pacientes con diferentes estadios de la enfermedad de diabetes. También dice la solicitante que el polímero de hidrogel de la reivindicación 1 de la solicitud no es enseñado ni sugerido en este documento.

Respuesta del Examinador Técnico

El documento WO2009010428 divulga un profármaco de análogos de insulina pegilados, y por su parte el documento WO 2008/14883 revela un profármaco polimérico de larga acción de derivados agonistas de exendina o exendina-4, el cual es útil en el tratamiento de la diabetes, donde el derivado de exendina se encuentra unido a un conector que coincide con el conector de fórmula (I) de la solicitud, el cual se une a un hidrogel.

Por lo tanto, los documentos presentados en la(s) oposición(es) desvirtúan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

7. 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: julio 31 de 2009 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009/010428	"Protease Stabilized, Pegylated Insulin Analogues"	24/Enero/2009
D2	WO 2008/148839	"Long-Acting Transient Polymer Conjugates of Exendin"	11/Diciembre/2008

El documento D1¹ divulga análogos de insulina pegilados que exhiben resistencia a proteasas, método de preparación y preparaciones que comprenden los análogos de insulina para el tratamiento de la diabetes (Pág. 1, líneas 4 - 7).

El documento D2² divulga profármaco polimérico de larga acción de derivados agonistas de exendina o exendina-4, de fórmula Pol-L-E donde Pol es un polímero, L es un conector que se autohidroliza lentamente y E es exendina o agonistas de exendina (Resumen).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Un profármaco o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable que comprende un conjugado de insulina-conector D-L,*

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009010428A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090122&DB=EPODOC&locale=en_EP

2: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008148839A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20081211&DB=EPODOC&locale=en_EP

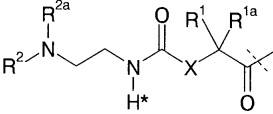
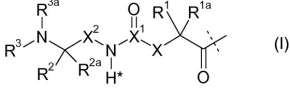
en el que D representa un resto de insulina...” (Pág. 8 del Radicado Nº. 12-011783-00006-00000).

La reivindicación 37 consiste en: “Un reactivo insulina-conector D-L*, en el que D representa un resto de insulina...” (Pág. 16 del Radicado Nº. 12-011783-00006-00000).

La reivindicación 23 consiste en: “Un Conjugado de insulina-conector de fórmula (IIIa) ...” (Pág. 13 del Radicado Nº. 12-011783-00006-00000).

La reivindicación 24 consiste en: “Un Conjugado de insulina-conector de fórmula (IIIb) ...” (Pág. 13 del Radicado Nº. 12-011783-00006-00000).

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

Características esenciales	D1	D2
Un profármaco que comprende un conjugado de insulina-conector D-L que comprende:	Un profármaco de insulina que comprende la insulina unida a polietilenglicol por una fórmula Q (Pág. 33, líneas 16 – 20)	Un profármaco polimérico de un derivado de exendina Exendina de fórmula Pol-L-E (Pág. 5, líneas 14 – 18)
Insulina	Insulina	Exendina (Pág. 5, líneas 14 – 18)
D es un resto de insulina	Grupo amino de un aminoácido de insulina (Pág. 33, líneas 16 – 20)	Nitrógeno de exendina (Pág. 5, líneas 14 – 18; Pág. 25, línea 33)
L es L ¹ representado por la fórmula (I)  X: C(R ³ R ^{3a}), N(R ³)	Q es –CH ₂ CH ₂ NH-COCH ₂ CH ₂ CO- (Pág. 34, línea 12)	L es L ¹ representado por la fórmula (I)  X: C(R ⁴ R ^{4a}), N(R ⁴) (Pág. 26, líneas 2 – 9)
Donde L ¹ está sustituido con un L ² -Z L ² es un enlace sencillo o un espaciador Z es un hidrogel basado en PEG biodegradable	PEG (Pág. 33, líneas 16 – 20)	Donde L ¹ está sustituido con un L ² -Z L ² es un enlace sencillo o un espaciador Z es un hidrogel basado en PEG biodegradable (Pág. 27, líneas 12 – 20)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 37 porque divulga un profármaco de insulina que tiene un conector Q que corresponde a –CH₂CH₂NH-COCH₂CH₂CO- unido a polietilenglicol (Pág. 33, líneas 16 – 20; Pág. 34, línea 12), el cual es útil para el tratamiento de diabetes (Pág. 1 líneas 6 – 8).

El documento D2 revela un profármaco polimérico de larga acción de un derivado de exendina útil para el tratamiento de la diabetes (Resumen), donde el conector entre la exendina y el hidrogel de PEG tiene fórmula (I). El documento D2 también revela profármacos que comprenden –S-succinimida-PEG (Pág. 39, ej. 2).

El documento D1 también revela que el conector se une a un grupo amino de una lisina de la insulina (Pág. 27, líneas 30 – 35).

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 1 y 37 y el profármaco

divulgado en el documento D1 consiste en que el conector tiene el nitrógeno $\begin{matrix} & R^{2a} \\ & | \\ R^2 - & N \end{matrix}$.

El efecto que logra el incluir el nitrógeno adicional en el conector es la obtención de un profármaco de acción prolongada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el profármaco divulgado en el documento D1 para obtener un profármaco de insulina de acción prolongada”.

Sin embargo, la utilización de un conector que tiene un nitrógeno $\begin{matrix} & R^{3a} \\ & | \\ R^3 - & N \end{matrix}$ en un profármaco de larga duración de un agonista de exendina, útil para el tratamiento de la diabetes se encuentra divulgado en el documento D2 (Resumen; Pág. 5, líneas 14 – 18; Pág. 26, líneas 2 – 9). Adicionalmente, no se observa ningún efecto técnico inesperado otorgado por los conjugados de fórmula (IIIa) y (IIIb), por lo tanto los mismos tampoco tienen nivel inventivo.

Por otra parte los dispositivos para administración de productos liofilizados con jeringas y jeringas prellenadas con dos cámaras son conocidas en el campo técnico³.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el nitrógeno adicional en el conector del profármaco divulgado en el documento D1 según se revela en el documento D2 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1 y 37 de la solicitud. Por lo cual la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones independientes 23 y 24 y las dependientes 2 – 22, 25 – 32, 34 y 38 - 44 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
 Las reivindicaciones 1 – 32, 34 y 37 - 44 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 45 consiste en: *“Un procedimiento para preparar un profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 36, que comprende las etapas de (a) contactar una suspensión acuosa que comprende macropartículas...”* (Pág. 17 del Radicado N°. 12-011783-00006-00000).

La reivindicación 46 consiste en: *“Un procedimiento para preparar un profármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 36, que comprende las etapas de (a) contactar una suspensión acuosa que comprende macropartículas...”* (Págs. 17 y 18 del Radicado N°. 12-011783-00006-00000).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un procedimiento para preparar un profármaco de insulina que comprende las etapas de:	Un procedimiento para preparar un profármaco de insulina que comprende las etapas de:	Un procedimiento para preparar un profármaco de exendina que comprende las etapas de:

3 Prefilled Syringes. Innovations that Meet the Growing Demand, ONdrugDelivery Ltd, 2005

Características esenciales	D1	D2
Contactar una suspensión acuosa de macropartículas de hidrogel funcionalizado con maleimida o tiol con una solución de reactivo de insulina- conector temperatura entre temperatura ambiente y 4°C en una disolución tamponada de pH 2 – 5 produciendo insulina-conector-hidrogel	Contactar insulina con polietilenglicol ajustando el pH a 5,5 (Pág. 39, ej. 1)	Contactar hidrogel de polietilenglicol funcionalizado con maleimida con una solución de exendina-conector con un pH de 7 (Pág. 27, líneas 21 – 28; Págs 39 y 40, ej. 2)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano porque divulga un procedimiento para obtener un profármaco de insulina.

El procedimiento reivindicado difiere del procedimiento revelado en el documento D1 en que el polietilenglicol se encuentra funcionalizado con maleimida o tiol y en que el pH se encuentra entre 2 y 5.

No se evidencia ningún efecto técnico inesperado por la funcionalización del PEG ni por el rango de pH utilizado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en: cómo modificar desarrollar un procedimiento alternativo para la obtención de un profármaco de insulina.

Sin embargo, el documento D2 revela un procedimiento para obtener un profármaco de exendina, la cual es útil para la diabetes, en el que el polietilenglicol se encuentra funcionalizado con maleimida (Págs 39 y 40, ej. 2). Por otra parte, no se observa ningún efecto técnico inesperado por el rango de pH utilizado, por lo cual el mismo no le otorga nivel inventivo al procedimiento de la solicitud.

De manera que el documento D2 sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia utilizar polietilenglicol funcionalizado con maleimida en el procedimiento de preparación de un profármaco de insulina divulgado en el documento D1, para llegar así al procedimiento reclamado en las reivindicaciones 45 y 46. Por lo cual se considera obvio.

Conclusión:

Las reivindicaciones 45 y 46 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2009/010428	1 – 32, 34 y 37 - 46	Nivel inventivo
D2	WO 2008/148839	1 – 32, 34 y 37 - 46	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente 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) días 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 2013-11-26

Elaboró: Jeny Paola Villate Becerra

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon