

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	07 079 239
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	7

2087511

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☐
		Capítulo II	☒
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2006/000270		
Fecha de Presentación Internacional	30/Enero/2006		

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 93 a 155	02/Agosto/2007
Reivindicaciones:	Folios 156 a 162	02/Agosto/2007
Dibujos:	Folios 171 a 186	16/Noviembre/2007
Prioridad:	US 60/650.366	04/Febrero/2005
	US 60/733.656	04/Noviembre/2005

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta 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

Título de la solicitud: "Agonistas de PYY y sus usos".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar un agonista de PYY prolongando su semivida in vivo y manteniendo la actividad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un agonista de PYY que es una variante de PYY₃₋₃₆, en el cual el residuo 10 (ácido glutámico) o el residuo 11 (ácido aspártico) ha sido reemplazado por una aminoácido "X" que se selecciona del grupo que consiste en cisteína, lisina, serina, treonina, tirosina y

aminoácidos no naturales, que tienen una funcionalidad que es conjugable con un polímero hidrófilo, tal como polietilenglicol, por ejemplo, una funcionalidad ceto, tiol, hidroxilo, o amino libre, designándose dicha variante (E10X)PYY₃₋₃₆ o (D10X)PYY₃₋₃₆ respectivamente.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 14/575, A61K 47/48, A61K 38/22

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

El objeto de las reivindicaciones 22 – 24 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

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

El uso de la reivindicación 25 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Título

En el título se hace referencia a los usos, los cuales no son patentables. Se sugiere al solicitante modificar el título eliminando la referencia al uso y haciéndolo más preciso según el alcance de la invención.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Se encuentra una inconsistencia ya que las secuencias de aminoácidos de las reivindicaciones 1 y 2 difieren de las secuencias de aminoácidos del capítulo descriptivo (Pág. 5, líneas 5 y 5, Fl. 97) en el aminoácido de la posición 27 que en el capítulo descriptivo se encuentra como Y (Tirosina) y en el reivindicatorio como I (Isoleucina). Se requiere al solicitante realizar la corrección respectiva.

De la descripción se desprende que el objeto de la invención es el conjugado que comprende un polietilenglicol (PEG) y el polipéptido (E10C)Hpyy₃₋₃₆ o (D11C)Hpyy₃₋₃₆ y no solo los polipéptidos (E10C)Hpyy₃₋₃₆ y (D11C)Hpyy₃₋₃₆ como se reclaman en las reivindicaciones 1 y 2, además, las pruebas realizadas solo encuentran soporte para el conjugado y no para el polipéptido. Se sugiere restringir el pliego reivindicatorio según el objeto de la invención.

Las reivindicaciones 1, 18, 19 y 20 hacen referencia a sales farmacéuticamente aceptables sin definir una sal como tal. Se sugiere al solicitante definir cuales son las sales que se desean proteger según lo que se encuentra debidamente soportado en el capítulo descriptivo.

El término: “aproximadamente”, presente en las reivindicaciones 9, 11 y 14 - 19, es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

En la reivindicación 10 se encuentra la palabra “conjugadote” que puede corresponder a un error de traducción o transcripción. Se sugiere realizar la corrección necesaria.

En la reivindicación 4 no es concisa porque se encuentra un intervalo de peso molecular medio ponderal para el metoxi-PEG de 1 kD a 50 kD, el cual representa un rango demasiado grande que no encuentra soporte en la descripción. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización según lo soportado en el capítulo descriptivo.

Los valores de n en las reivindicaciones 6, 8, 10, 14, 16 dan lugar a un sinnúmero de PEG que no encuentran soporte en la descripción generando falta de concisión. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización según lo soportado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 20 se refiere a un vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual se define de una forma general sin definir los ingredientes de la composición y por lo tanto no permiten distinguir la composición del estado de la técnica. Se sugiere realizar las modificaciones necesarias.

No se encuentra soporte de la obtención de la composición de la reivindicación 21 en la que se combina el conjugado de la invención con otro ingrediente activo, el cual es definido por su actividad y no como un agente como tal y adicionalmente, aunque en la descripción se nombran las combinaciones con otros ingredientes activos 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.

El polinucleótido de la reivindicación 26 no se encuentra definido, éste debe definirse por la secuencia de nucleótidos. Se sugiere modificar esta reivindicación incluyendo la secuencia de nucleótidos.

El anticuerpo monoclonal de las reivindicaciones 26 y 27 se debe caracterizar a partir de su estructura completa, mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas. Adicionalmente, aunque este anticuerpo se nombra en el capítulo descriptivo de la solicitud, no se encuentra soporte de su obtención o prueba y por lo tanto se sugiere eliminarlo del capítulo reivindicatorio.

Descripción (Art 28 D 486)

Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos y aminoácidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: "Listado de secuencias" y anexarlas en formato digital.

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: 04/Febrero/2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 03/026591	Modification of Feeding Behavior	03/Abril/2003
D2	US5766897	Cysteine-Pegilated Proteins	16/Junio/1998

D1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=03026591A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20030403&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (Pág. 2, líneas 30 –

32; Pág. 25, línea 16 – Pág. 26, línea 5; Pág. 26, líneas 15 - 20; Pág. 38, línea 10 – 24; Pág. 81, líneas 26 – 29) que la administración de PPY o un agonista, preferiblemente PPY₃₋₃₆ a un sujeto disminuye la ingesta de alimentos, ingesta de calorías, apetito, y la alteración en el metabolismo de la energía, así como sus composiciones, combinaciones, sales y contempla modificaciones tales como las sustituciones no conservativas y la pegilación para darle ventajas adicionales al agonista PYY como aumento de solubilidad, estabilidad y tiempo de circulación del polipéptido, o disminución de la inmunogenicidad.

D2<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5766897A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19980616&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (Abstract) métodos y composiciones para la producción de proteínas pegiladas que tienen polietilenglicol unido covalentemente a un residuo de cisteína presente naturalmente en la proteína o introducido por mutación en una posición específica. El sitio de mutación es introducido en un sitio glicosilado o en la posición de un residuo el cual es normalmente accesible al solvente. Estas proteínas pegiladas presentan aumento de tiempo de vida media luego de la administración, y disminución de la inmunogenicidad y antigenicidad mientras que se mantiene la actividad biológica.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un polipéptido (E10C)hPYY₃₋₃₆ que tiene la secuencia de aminoácidos IKPEAPGCDASPEELNRYASLRHILNLVTRQRY-NH₂ [SEQ ID No.: 3] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La reivindicación 2 consiste en un polipéptido (D11C)hPYY₃₋₃₆ que tiene la secuencia de aminoácidos IKPEAPGECASPEELNRYASLRHILNLVTRQRY-NH₂ [SEQ ID No.: 4] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

Características esenciales	D1	D2
Polipéptido (E10C)hPYY ₃₋₃₆ (Reivindicación 1). Polipéptido (D11C)hPYY ₃₋₃₆ (Reivindicación 2).	Polipéptido hPYY ₃₋₃₆	Polipéptidos
IKPEAPGCDASPEELNRYASLRHILNLVTRQRY-NH ₂ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (Reivindicación 1). IKPEAPGECASPEELNRYASLRHILNLVTRQRY-NH ₂ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (Reivindicación 2).	hPYY ₃₋₃₆ : IKPEAPGEDASPEELNRYASLRHYLNLVTRQR. Los agonistas de PYY pueden tener mutaciones tales como sustitución no conservativa.	Modificados por mutación para la introducción de cisteína en la posición de un residuo que es accesible al solvente.

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el polipéptido PYY₃₋₃₆ (Pág. 41, línea 28, SEQ ID No.: 334), para controlar el apetito, alimentación, ingesta de alimentos, ingesta de calorías y la obesidad (Pág. 1, líneas 16 y 17) y enseña que los agonistas de PYY pueden tener mutaciones tales como sustitución no conservativa (Pág. 38, línea 10 – 14).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los polipéptidos de las reivindicaciones 1 y 2 son la sustitución realizada en el aminoácido 10 de ácido glutámico (Reivindicación 1) o del ácido aspártico de la posición 11 (Reivindicación

2) por cisteína.

El efecto que logra el reemplazar el ácido glutámico de la posición 10 o el ácido aspártico de la posición 11 por la cisteína es obtener un sitio de unión para polietilenglicol para la obtención del conjugado que comprende un polietilenglicol y el (E10C)hPYY₃₋₃₆ o (E10C)hPYY₃₋₃₆

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el polipéptido conocido en D1 para suministrar un polipéptido con sitios de unión para polietilenglicol”.

Sin embargo, la modificación de proteínas para su pegilación mediante la sustitución de aminoácidos accesibles a solvente por cisteína, tales como aminoácidos cargados como el ácido aspártico y el ácido glutámico que se encuentran casi exclusivamente en la superficie, proveyendo sitios para la unión de polietilenglicol (Col. 11, líneas 22 – 34) ya está divulgada en el documento D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, reemplazaría el ácido aspártico o el ácido glutámico del polipéptido hPYY₃₋₃₆ del documento D1 por la cisteína tal como se encuentra divulgado en el documento D2 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1 y 2 de la solicitud. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:
Las reivindicaciones 1 y 2 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 3 consiste un conjugado que comprende polietilenglicol (PEG) y el polipéptido (E10C)hPYY₃₋₃₆ o (D11C)hPYY₃₋₃₆.

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

Características esenciales	D1	D2
Conjugado que comprende	hPYY ₃₋₃₆ modificado	Proteínas pegiladas
Un polietilenglicol	Polietilenglicol	Polietilenglicol
el polipéptido (E10C)hPYY ₃₋₃₆ o (D11C)hPYY ₃₋₃₆ .	Polipéptido hPYY ₃₋₃₆ . Los agonistas de PYY pueden tener mutaciones tales como la sustitución no conservativa.	Modificados por mutación para la introducción de cisteína en la posición de un residuo que es accesible al solvente.

Los documentos D1 y D2 se consideran el ET cercano porque divulga conjugados de polipéptidos con polietilenglicol. El documento D1 divulga el polipéptido PYY₃₋₃₆ (Pág. 41, línea 28, SEQ ID No.: 334), para controlar el apetito, alimentación, ingesta de alimentos, ingesta de calorías y la obesidad (Pág. 1, líneas 16 y 17), enseña que los agonistas de PYY pueden tener mutaciones tales como la sustitución no conservativa (Pág. 38, línea 10 – 14) y que la pegilación puede proveer ventajas adicionales como la solubilidad, estabilidad y tiempo de circulación del polipéptido o disminución de la inmunogenicidad (Pág. 81, líneas 26 – 30). El documento D2 da a conocer proteínas pegiladas en las que el polietilenglicol esta unido covalentemente a un grupo tio de una cisteína (Col. 3, líneas 37 – 43).

El documento D1 también divulga sales de los agonistas de PYY (Pág. 26, líneas 15

– 20), composiciones (Pág. 25, línea 16 – Pág. 26, línea 5; Pág. 30, línea 24 – Pág. 34, línea 9) y enseña que la pegilación se puede realizar con metoxi polietilenglicol y que puede incluir polialquilenglicol, que el polietilenglicol puede tener un peso molecular de 1 a 100kDa, que el polietilenglicol puede tener una estructura ramificada (Pág. 81, línea 26 – Pág. 82, línea 25), que el polietilenglicol puede estar unido a la proteína por enlace covalente con aminoácidos como la cisteína (Pág. 83, líneas 14 – 22) y que el polietilenglicol puede estar unido a la proteína o por un grupo de unión (Pág. 84, líneas 6 – 10).

Adicionalmente, el documento D2 da a conocer que el polietilenglicol unido a la proteína se encuentra entre 200 a 20000 PM, y para proteínas relativamente pequeñas que generalmente tienen tiempos de vida media cortos es deseable incrementar el peso molecular a 30000 a 40000 porque proteínas pequeñas tendrán menor cantidad de sitios de pegilación (Col. 12, líneas 48 a 65), que el maleimido-PEG es el reactivo más útil para la pegilación de cisteína (Col. 13, líneas 19 y 20), y también divulga composiciones de las proteínas pegiladas (Col. 26, líneas 23 – 64).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3 y el documento D1 consiste en que se realiza la sustitución del aminoácido 10 de ácido glutámico a cisteína (Reivindicación 1) o del ácido aspártico de la posición 11 por cisteína (Reivindicación 2), por la cual se realiza la unión al polietilenglicol.

El efecto que logra el reemplazar el ácido glutámico de la posición 10 o el ácido aspártico de la posición 11 por la cisteína es obtener un sitio de unión para polietilenglicol para la obtención del conjugado que comprende un polietilenglicol y el (E10C)hPYY₃₋₃₆ o (E10C)hPYY₃₋₃₆ que causa una ingesta de alimentos acumulativa reducida de mayor duración que el PYY₃₋₃₆ natural y una exposición prolongada en plasma (Pág. 61, línea 24 – Pág. 62, línea 2, Fls. 153 y 154).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en "cómo modificar el polipéptido hPYY₃₋₃₆ para obtener un conjugado que permita tener una ingesta de alimentos acumulativa reducida de mayor duración que el PYY₃₋₃₆ natural y una exposición prolongada en plasma."

Sin embargo, la modificación de proteínas para su pegilación mediante la sustitución de aminoácidos accesibles a solvente por cisteína, tales como los aminoácidos cargados como el ácido aspártico y el ácido glutámico que se encuentran casi exclusivamente en la superficie, proveyendo sitios para la unión de polietilenglicol (Col. 11, líneas 22 – 34), conservando la actividad de la proteína y aumentando el tiempo de vida media respecto a la proteína natural (Col. 11, líneas 39 – 57) ya está divulgada en el documento D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, reemplazaría el ácido aspártico o el ácido glutámico del polipéptido hPYY₃₋₃₆ del documento D1 por la cisteína y obtendría un conjugado pegilado tal como se encuentra divulgado en el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 4 – 21 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:

La reivindicación 3 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple 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	WO 03/026591	1 – 21, 26 - 28	Nivel Inventivo
D2	US5766897	1 – 21, 26 - 28	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 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.

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
13 0 MAYO 2012

Elaborado por: Jeny Paola Villate Becerra *P. Villate*
Revisado por: Consuelo Leguizamón *C. Leguizamón*