

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9440

Ref. Expediente N° 14167109

Señor(a)
NOVARTIS AG
patents@olartemoure.com

Asunto: Patente PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2013/050666				
Fecha de Presentación Internacional	25 de enero de 2013				

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	14-167109-00000-0000	31 de julio de 2014
Reivindicaciones:	14-167109-00000-0000	31 de julio de 2014
	14-167109-00001-0000	05 de diciembre de 2014
Secuencias:	14-167109-00000-0000	31 de julio de 2014
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/591.557 Fecha: 27 de enero de 2012 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/717.760 Fecha: 24 de octubre de 2012 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/731.697 Fecha: 30 de noviembre de 2012	

2. Análisis de la Prioridad

Oficio N° 9440

Ref. Expediente N° 14167109

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

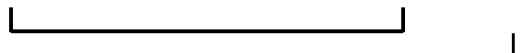
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 31.

Título de la solicitud: “MIMÉTICOS DE APELINA SINTÉTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de identificar péptidos y polipéptidos que imiten la función de la apelina útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un polipéptido sintético de la formula I' o una amida, éster o sal del mismo, que actúan como agonistas del receptor APJ.

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 7/56, C07K 14/47, A61K 38/12.

4. De la solicitud de patente

Título

El título no es claro porque se refiere de manera general a “*miméticos de apelina*” sin embargo la solicitud divulga y reclama polipéptidos cíclicos derivados de apelina que presentan actividad como agonistas del receptor APJ, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

1. La reivindicación 1 no es clara ni concisa porque:

- La definición de la estructura mediante una formula en la que cada una de las 13 variables presenta un significado altamente variante impide comprender los alcances de la materia reclamada. Se sugiere que la estructura sea definida en términos de la secuencia de aminoácidos sobre la que se presentan sustituciones, o eliminaciones.
- Los términos “*grupo lipofílico*”, “*una amida*”, “*un éster*”, “*una sal de péptido*”, “*polipéptido sustancialmente equivalente*” son ambiguos y no definen las

Oficio N° 9440

Ref. Expediente N° 14167109

características técnicas de la materia que se busca proteger. Se sugiere definir de manera concreta las características de los péptidos que se reclaman, limitando el alcance de la materia reclamada a aquellas modalidades que han sido ensayadas y probadas entre las que no se encuentran sales, ésteres o amidas.

- No es clara la estructura de los péptidos reclamados en cuanto a la estructura de los anillos formados entre las posiciones X6 y X12, X3 y X7 o X4 y X7, toda vez que la definición de dichas posiciones es variable. Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.
2. Las reivindicaciones 29 -31 no son claras porque:
- El término “*combinación*” es ambiguo y no permite comprender los alcances de la materia reclamada. Se sugiere reemplazar dicho término por “*composición*” o “*formulación*” en caso de que se busque protección sobre productos en los que los principios activos se encuentren presentes en una única formulación farmacéutica, o por el término “*kit de partes*” en caso de que se busque protección sobre productos en los que cada principio activo se encuentra en formulaciones independientes, los cuales presenta un efecto al ser asociados.
 - Los términos “*cantidad terapéuticamente efectiva*” y “*co-agentes terapéuticamente efectivos*” hacen referencia a resultados a alcanzar relacionados con la capacidad de producir una respuesta terapéutica, lo cual además de no ser una característica técnica esencial, se relaciona con materia no patentable. Se sugiere definir las características técnicas de los productos reclamados, es decir la cantidad, proporción o concentración de los ingredientes en las formulaciones, y la identidad de sus ingredientes por medio de su nombre IUPAC, denominación común internacional o estructura.
3. Las reivindicaciones 1-31 no se encuentran soportadas por la descripción porque:
- No se presentan datos relacionados con la síntesis de péptidos de acuerdo a las secuencias SEQ ID No. 74-94, así como tampoco datos de sus propiedades o su actividad biológica.
 - Se refieren a “*una amida, un éster o una sal de péptido*”, sin embargo la descripción no proporciona información relacionada con el desarrollo de este tipo de modalidades de los péptidos reclamados.
 - No se demuestra el desarrollo de “*combinaciones*” que comprendan los péptidos reclamados y otros agentes terapéuticos de acuerdo a lo establecido en la reivindicación 30.

La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones de X1-X13 y sus posibles combinaciones, dan lugar a una gran variedad péptidos que no se encuentran soportados por la descripción, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados, puesto que atribuir las características funcionales o biológicas de los péptidos obtenidos a la totalidad de los péptidos alcanzados por la reivindicación 1, se considera especulativo. De acuerdo a los ejemplos 1-66 (SEQ ID No. 8-SEQ ID No. 73) enseñados en la tabla 4 de la descripción (Pág. 124- 132), los péptidos sintetizados y probados corresponden a una estructura común (péptido de 12 aminoácidos) sobre la cual se dan las sustituciones, reemplazos o eliminaciones de aminoácidos en cada posición, para cada una de estas posiciones se encuentra sustento para las siguientes posibilidades:

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
---------------	-------------------------------------

Oficio N° 9440

Ref. Expediente N° 14167109

X1	pE, Q, H, Isn, ausente, R,
X2	R, r, F, E,
X3	P, C, p, K, D,
X4	R, C, F,
X5	L, Cha, K, 4-PhF, D,
X6	C, K, Orn, Dab, hC, c, D-hC
X7	H, F, Aib, K(Palmitoil), C, E,
X8	F, K, 4-NH-Isn, E, K (Miristoil)
X9	G, Aib, D, L, R,
X10	P, ácido pipecólico,
X11	Nle, Cha, 3-PyA,
X12	D, E, F, f, C, hC, D-hC, c,
X13	F, f. Fenetil-amina, ausente, K, H, E,

Se sugiere a la solicitante que caracterice los polipéptidos reclamados como derivados de una secuencia X1RPRL(C/K)H(F/K)GPMCF sobre la cual se realizan de una a tres sustituciones simultaneas de acuerdo a la tabla anterior. Esto es evidente al realizar el alineamiento múltiple de las secuencias reclamadas en las reivindicaciones (Secuencias 8-94):

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
W02013111110_81  ----RRCRLCKKGPMCF----
W02013111110_36  ----ERCRLCKKGPMCF----
W02013111110_35  ----ERPCLCKKGPMCF----
W02013111110_82  ----RRPCLCKKGPMCF----
W02013111110_21  ----ERPXXCHKGPMCF----
W02013111110_10  ----ERPRLXHFGLD----
W02013111110_11  ----ERPRLXHFGLD----
W02013111110_8   ----ERPRLXHFGLD----
W02013111110_9   ----ERPRLXHFGLD----
W02013111110_76  ----RRPRLKHKGPMCF----
W02013111110_85  ----RRPRLKHKGPMCF----
W02013111110_39  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_38  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_42  ----ERDRLCHKGPMCF----
W02013111110_41  ----ERKRLCHKGPMCF----
W02013111110_12  ----ERPRLKFKGPMCF----
W02013111110_13  ----ERPRLKFKGPMCF----
W02013111110_26  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_47  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_43  ----ERPFLCHKGPMCF----
W02013111110_14  ----QRPRLCFKKGPMCF--
W02013111110_18  ----XRPRLCKKGPMCF----
W02013111110_30  ----ERPRLCKKGPMCF----
W02013111110_34  ----ERPRLCKKGPMCF----
W02013111110_16  ----ERPRLCKKGPMCF----
W02013111110_17  ----ERPRLCKKGPMCF----
W02013111110_50  ----ERPRLCKKGPMCF----
W02013111110_22  ----ERPRLCFKKGPMCF----
W02013111110_27  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_46  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_52  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_51  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_49  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_48  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_44  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_28  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_45  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_86  ----ERPRLCHKGPMCF----
W02013111110_84  ----QRPRLCHKGPMCF--
W02013111110_93  ----RRPRLCHKGPMCF----
W02013111110_92  ----RRPRLCHKGPMCF----
W02013111110_91  ----RRPRLCHKGPMCF----
```

Oficio N° 9440

Ref. Expediente N° 14167109

W02013111110_90	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_89	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_88	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_87	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_83	----	RRPRLCHKGPINCFGGGG	----
W02013111110_80	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_79	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_78	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_77	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_74	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_54	----	ERPRLCHKGPACF	----
W02013111110_53	----	ERPRLCHKGPACF	----
W02013111110_73	----	ERPRLCHKGPACF	----
W02013111110_72	----	ERPRLCHKGPACF	----
W02013111110_71	----	ERPRLCHKGPACF	----
W02013111110_69	----	ERPRLCHKGPACF	----
W02013111110_68	----	ERPRLCHKGPACF	----
W02013111110_67	XXXX	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_66	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_65	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_64	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_63	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_62	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_61	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_60	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_59	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_58	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_40	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_37	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_32	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_31	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_25	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_20	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_15	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_94	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_75	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_24	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_23	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_55	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_56	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_19	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_57	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_70	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_33	----	RRPRLCHKGPINCF	----
W02013111110_29	----	RRPRLCHKGPINCF	----

Figura 1 Alineamiento de las secuencias 8-94.

Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla (ó reproducirla), esto teniendo en cuenta la desmedida cantidad de péptidos que se encuentran bajo el alcance de la reivindicación 1 en comparación con los 66 ejemplos presentados en la descripción.

Teniendo en cuenta la gran variabilidad lograda por la definición de los péptidos de acuerdo a la reivindicación 1, no es posible atribuir las propiedades encontradas para los ejemplos 1-66 a la totalidad de los péptidos reclamados.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. 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: 27 de enero de 2012 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Art. 1*	“Evaluation of novel cyclic analogues of apelin”	2008

Oficio N° 9440

Ref. Expediente N° 14167109

D2	Art. 2**	“Exploring the ‘RPRL’ Motif of Apelin-13 through Molecular Simulation and Biological Evaluation of Cyclic Peptide Analogues”	18/Mayo/2010
----	----------	--	--------------

El documento D1¹ divulga el desarrollo de análogos cíclicos del fragmento mínimo de apelina RPRLSHKGPMPPF (apelina-12) y la evaluación de su sus bioactividades en una línea celular que sobre-expresa APJ (Pág. 547, Resumen).

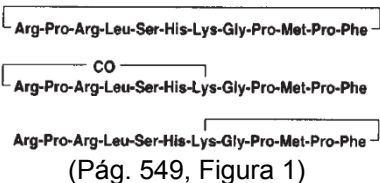
El documento D2² divulga el diseño de análogos cíclicos del péptido apelina-13 a partir de los 9 primeros residuos de la secuencia natural de los mismos (Pág. 1247).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un péptido que tiene la siguiente fórmula I’ (SEQ ID No. 74)” (Radicado N°. 14-167109-00001-00000).

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

Características esenciales	D1	D2
Polipéptido que tiene la fórmula I’: X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13 o una amida, un éster o una sal del polipéptido; o un polipéptido sustancialmente equivalentes a los mismos	Análogos cíclicos de apelina C1, C3 y C4  (Pág. 549, Figura 1)	Suspensión Análogos cíclicos de apelina-13 apelin-13  1  2  3  4  (Pág. 1247. Figura 1)
X1: está ausente o se selecciona de pE, R, Isn, Q, A, K y ácido 5-amino-valérico	Está ausente	Q
X2 es R, A, r, N-Me-R, K, H, hF, hK, F, E u Orn;	R	R
X3 es P, A, a, p, 4-PhP, K, D, ácido pipecólico, o cisteína en el que la cadena lateral de cisteína forma un enlace disulfuro con la cadena lateral de la cisteína en la posición de X7	P	P
X4 es R, A, r, N-Me-R, F, E o cisteína en el que la cadena		

1 Evaluation of novel cyclic analogues of apelin. Hamada *et al.* *International Journal of Molecular Medicine*, 2008, Vol. 22, No. 4, Págs. 547-552(6). Disponible en línea en:

<http://www.ingentaconnect.com/content/sp/ijmm/2008/00000022/00000004/art00019>

2 Exploring the ‘RPRL’ Motif of Apelin-13 through Molecular Simulation and Biological Evaluation of Cyclic Peptide Analogues. Macaluso *et al.* *ChemMedChem*. 2010, Vol. 5, No. 8, Págs. 1247–1253. Disponible en línea en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmdc.201000061/abstract>

Oficio N° 9440

Ref. Expediente N° 14167109

lateral de cisteína forma un enlace disulfuro con la cadena lateral de la cisteína en la posición de X7		
X5 es L, Cha, A, D-L, N-Me-L, K, D, 4-PhF o F	L	L
X6 y X12 son independientemente un aminoácido natural o no natural seleccionado de C, c, hC, D-hC, K, D, Orn, Dab o E, en donde las cadenas laterales de X6 y X12 se enlazan entre sí por medio de un enlace covalente, formando cualquiera de un enlace de monosulfuro (-S-), un enlace disulfuro (-S-S-) o un enlace amida (-NHC (o) - o -C (o) -NH-) o un enlace de fórmula -S-CH ₂ -C(=Z)-CH ₂ -S-; en donde Z es O, N-O-CH ₂ C(O)-L ¹ -R ¹ o N-NH-CH ₂ C(O)-L ¹ -R ¹ en la que R ¹ es un derivado de ácido graso y L ¹ es un enlazador que contiene uno o más aminoácidos y/o uno o más -NH- alquilenos de 2 a 6 átomos de carbono NH-	S No se menciona la formación de un ciclo en esta posición	S
X7 es H, h, A, N-Me-A, a, Aib, K, Nal, F, P, Dap, N, E o cisteína en el que la cadena lateral de la cisteína forma un enlace disulfuro con la cadena lateral de la cisteína en la posición X3 o con la cadena lateral de la cisteína en la posición X4	H	H
X8 es K, k, F, f, A, hF, N-Me-R, E o 4-amino-Isn;	K	K
X9 es G, N-Me-G, A, D, L, R o Aib	G	G
X10 es P, A, p, 4-PhP o ácido pipercolico,	P	No se menciona
X11 es M, D-Nle, Nle, N-Me-Nle, M(O), A, F, Y, L, K, 3-PyA o Cha; y	M	No se menciona
X13 es el término C y está ausente o se selecciona entre F, f, N-Me-F, Nal, D-Nal, 3-Br-F, (S) -β-3-F, I, A, a, K, Dap, H y E;	F	No se menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga análogos cíclicos de apelina-12, denominados C1, C3 y C4 (Pág. 549, Figura 1). El documento D1 menciona así

Oficio N° 9440

Ref. Expediente N° 14167109

mismo la posibilidad de incluir un residuo de pE en el extremo N-terminal (Pág. 549, Col. 1)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los análogos cíclicos de apelina divulgados en el documento D1, es la posición de los aminoácidos que se enlazan para formar el ciclo, toda vez que en los análogos reclamados el ciclo se forma entre los residuos en posición 6 y 12, mientras que en los análogos divulgados en el documento D1 dicho ciclo se forma entre los residuos en posición 1 y 12 (C1), 1 y 7 (C3) o 7 y 12 (C4).

No se evidencia un efecto técnico asociado a formar un ciclo formado por los residuos en posición 6 y 12 o 6 y C terminal, toda vez que los datos de EC₅₀ de los análogos de apelina de la solicitud se encuentran en un rango de entre 0.01nM – 1.100nM (Pág. 190, líneas 19-20), mientras que los análogos C1, C3 y C4 presentan valores entre 78.62 nM – 493.17 nM (Pág. 550, tabla 1), es decir se encuentran en el mismo rango de valores

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener análogos de apelina análogos a los divulgados en el documento D1 que conserven su actividad como agonistas de APJ.

Sin embargo, la obtención de análogos cíclicos de apelina que comprenden ciclos en posiciones que incluyen el residuo en posición 6, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a péptidos cíclicos de apelina entre los residuos en posición 1-6, 1-7, 1-8 y 1-9 (Pág. 1247, figura 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el residuo en posición 6 en los análogos cíclicos de apelina de acuerdo a lo enseñado en el documento D2 en los derivados del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 29 - 31 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Art. 1*	1, 29-31	Nivel Inventivo
D2	Art. 2**	1, 29-31	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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo

Oficio N° 9440

Ref. Expediente N° 14167109

capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60).

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

El anterior requerimiento fue elaborado el 09 de septiembre de 2016.

Atentamente,



DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: RUTH ANDREA RODRIGUEZ
Revisado: DIEGO ARMANDO GALVIS SANCHEZ
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ