

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12987

Ref. Expediente N° 16025039

Señor(a)
NOVARTIS AG
patents@olartemoure.com

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I		Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2014/047378				
Fecha de Presentación Internacional	21 de julio de 2014				

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 N° 16-25039-00000-0000	13/Febrero/2016
	Radicado N° 16-25039-00003-0000	11/Mayo/2016
Reivindicaciones:	Radicado N° 16-25039-00000-0000	13/Febrero/2016
	Radicado N° 16-25039-00003-0000	11/Mayo/2016
Secuencias:	Radicado N° 16-25039-00000-0000	13/Febrero/2016
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
	Número: 61/858,303 Fecha: 25 de julio de 2013	
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
	Número: 62/015,848 Fecha: 23 de junio de 2014	

Oficio N° 12987

Ref. Expediente N° 16025039

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 X 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 21 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 16-25039-00003-0000), para las cuales la solicitante presenta recibo de pago No. 16-0051896 con el que solicita que se realice examen de patentabilidad en cumplimiento a lo establecido en la Resolución 3719 del 2016.

Título de la solicitud: “Bioconjugados de polipéptidos de apelina sintética”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una terapia para la insuficiencia cardíaca, particularmente péptidos terapéuticos modificados con una mayor vida media con el fin de proporcionar una mayor duración de acción *in vivo*.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un bioconjugado que comprende un péptido o polipéptido de fórmula I (SEQ ID NO: 1).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 47/48.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 a 7, 14 no son concisas porque cada una de las definiciones de X1 a X13 presenta una excesiva complejidad y dan lugar a un número indeterminado de bioconjugados que no encuentran un debido sustento en el capítulo descriptivo, lo cual impide entender el alcance de la invención. Se sugiere modificar la definición de los sustituyentes de la Fórmula I' de tal forma que se limite a los bioconjugados que fueron sintetizados y que dan solución al problema técnico.

Las reivindicaciones 1, 10, 11, 12, 13, 16, 17 y 18 carecen de claridad y concisión porque utiliza las expresiones “una fracción extendida de vida media”, “un ácido graso” lo que no permite definir el alcance de la materia reclamada. Se sugiere definir esta “fracción” por sus características esenciales o estructurales y la manera como se enlaza al péptido.

Oficio N° 12987

Ref. Expediente N° 16025039

La reivindicación 1 no es clara cuando menciona que X5 es D-L, porque, de acuerdo con la descripción, podría tratarse de un dipéptido o de una configuración D del aminoácido L.

La reivindicación 1 no es clara cuando utiliza la expresión “o un polipéptido sustancialmente equivalente al mismo” porque incluiría péptidos tal como se encuentran en la naturaleza y, por lo tanto, el objeto reclamado no podría considerarse una invención. Asimismo, el uso de esta expresión incluye péptido que no están caracterizados, y por demás corresponde a una expresión general y que incluye péptidos que se encuentran comprendidos en la solicitud. Se sugiere eliminar esta expresión del alcance de la solicitud.

Las reivindicaciones 19 y 20 no son claras porque utilizan la expresión “combinación”, lo que no permite determinar el alcance de la invención. Se sugiere definir si se trata de una composición o de un kit, acorde a lo sustentado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 19 y 20 no son claras porque utilizan expresiones como “co-agentes terapéuticamente activos”, “inotropos”, bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos”, “inhibidores de la HMG-Co-A reductasa”, “antagonistas del receptor de la angiotensina II”, entre otros, 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 en la descripción si bien se nombran, 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 estas reivindicaciones del alcance del pliego reivindicatorio porque no encuentra soporte en la descripción.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no es clara porque la información que contiene no permite que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda comprender el problema técnico y la solución aportada por la invención. Por ejemplo, la descripción es contradictoria al definir si la abreviatura que distingue los aminoácidos es mayúscula o minúscula para los aminoácidos L o D. Por un lado, la descripción señala que *“cuando la abreviatura de una letra es una letra mayúsculo, ésta se refiere al aminoácido L. Cuando la abreviatura de una letra es una letra minúscula, ésta se refiere al aminoácido D”* (Pág. 6, líneas 13-15). Sin embargo, también se menciona que *“cuando la abreviatura de una letra es una letra mayúscula, ésta se refiere al aminoácido D. Cuando la abreviatura de una letra es una letra minúscula, ésta se refiere al aminoácido L.”* (Pág. 9, líneas 21-23).

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutar las combinaciones reclamadas en las reivindicaciones 19 y 20.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

Oficio N° 12987

Ref. Expediente N° 16025039

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1° Bioconjugado que comprende un péptido o polipéptido que tiene la formula I (SEQ ID NO: 1) y una fracción de extensión de vida media, donde la fracción de extensión de vida media es un dominio constante de IgG o una albúmina de suero humano. Reivindicaciones 1 – 16 y 19 – 21.

2° Bioconjugado que comprende un péptido o polipéptido que tiene la formula I (SEQ ID NO: 1) y una fracción de extensión de vida media, donde la fracción de extensión de vida media es un ácido graso. Reivindicaciones 1 – 9 y 17 – 21.

No se guarda un concepto común inventivo porque las fracciones de extensión de vida media, que corresponde a una característica esencial del bioconjugado y definida en las reivindicaciones 10 a 13 y 16 a 18, no comparten una estructura esencial para la actividad común. Además, un bioconjugado como el reivindicado, donde el péptido está unido a una fracción de extensión de vida media, como un ácido graso, ya había sido divulgado en la solicitud de patente en fase nacional 14-167109, presentada el 31 de julio de 2014 (Reivindicación 1 y Pág. 33 del capítulo descriptivo, líneas 7-19).

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

6. 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 25 de 2013; y a la fecha de presentación internacional: 21 de julio de 2014. Se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

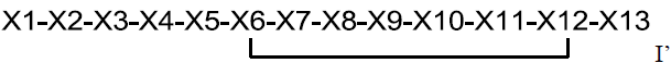
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CO2014/167109	Miméticos de apelina sintéticos para el tratamiento de insuficiencia cardiaca	Fecha de presentación Internacional: 25/enero de 2013
D2	WO2012/125408	“Pegylated apelin and used thereof”	20/septiembre/2012
D3	US2008/0182779	“Apelin and uses thereof”	31/Julio/2008

El documento D1¹ enseña un polipéptido que tiene la siguiente fórmula I' (SEQ ID NO: 74) (Reivinicación 1):

¹ <http://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=636396135518952402>

Oficio N° 12987

Ref. Expediente N° 16025039



El documento D2² divulga un bioconjugado de apelina que es sustancialmente equivalente al péptido de la reivindicación 1 y unido a una fracción de polietilenglicol (Párrs. 7 y 31 y Reivindicación 1).

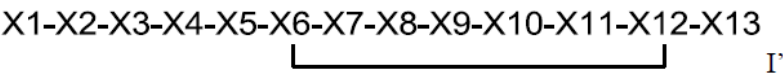
El documento D3³ enseña un péptido de apelina unido a una fracción de extensión de vida media, donde la fracción de extensión de vida media es un fragmento Fc (Párr. 124).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un bioconjugado o un multímero del mismo que compende:

- a. Un péptido o polipéptido que tiene la siguiente fórmula I' (SEQ ID NO: 1):



(...)

- b. Una fracción de extensión de vida media; y en donde dicho péptido o polipéptido y fracción de extensión de vida media están covalentemente unidos o fusionados opcionalmente a través de un enlazador” (Radicado N°. 16-25039-00003-0000).

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

Características esenciales	D1	D2
Un bioconjugado o un multímero del mismo que compende:	Un polipéptido que tiene la siguiente fórmula I' (SEQ ID NO: 74):	Un bioconjugado de apelina que se une al receptor APJ unido a una fracción de

2https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2012125408A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20120920&DB=&locale=en_EP
 3https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=US&NR=2008182779A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080731&DB=&locale=en_EP

Oficio N° 12987

Ref. Expediente N° 16025039

a. Un péptido o polipéptido que tiene la siguiente fórmula I' (SEQ ID NO: 1): X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13 I' En donde: X1 es el extremo N del polipéptido y está ausente o se selecciona a partir de pE, R, entre otros;	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13 I' En donde: X1 es el extremo N del polipéptido y está ausente o bien se selecciona a partir de pE, R, entre otros; (Reivindicación 1)	polietilenglicol unido a al menos un residuo de aminoácido en la porción N-terminal de apelina. (Párrs. 7 y 31 y Reivindicación 1)
X2 es R, A, entre otros;	X2 es R, A, entre otros;	
X3 es P, A, entre otros;	X3 es P, A, entre otros;	
X4 es R, A, entre otros;	X4 es R, A, entre otros;	
X5 es L, Cha, entre otros:	X5 es L, Cha, entre otros:	
X6 y X12 son independientemente un aminoácido natural o no natural seleccionado de C, c, entre otros, en el que la cadena lateral de X6 y X12 están unidas entre sí a través de un enlace covalente formando ya sea un monosulfuro (-S-), entre otros;	X6 y X12 son independientemente un aminoácido natural o no natural seleccionado de C, c, entre otros, en donde las cadenas laterales de X6 y X12 se enlazan entre por medio de un enlace covalente, formando cualquiera de un enlace monosulfuro (-S-), entre otros;	
X7 es H, h, A, entre otros;	X7 es H, h, A, entre otros;	
X8 es K, k, F, entre otros;	X8 es K, k, F, entre otros;	
X9 es G, N-Me-G, entre otros;	X9 es G, N-Me-G, entre otros;	
X10 es P,A, entre otros;	X10 es P,A, entre otros;	
X11 es M, D-Nle, entre otros:	X11 es M, D-Nle, entre otros:	
X13 es el extremo C y está ausente o seleccionado a partir de F, f, entre otros	X13 es el extremo C y está ausente o seleccionado a partir de F, f, entre otros	
En donde el extremo N y el extremo C opcionalmente	En donde el término N y el término C opcionalmente	

Oficio N° 12987

Ref. Expediente N° 16025039

forman un anillo junto con 1, 2, 3 o 4 aminoácidos de glicina; o una amida, un éster o una salde polipéptido, <u>o un polipéptido sustancialmente equivalente al mismo</u> ; y	forman un anillo junto con 1, 2, 3 o 4 aminoácidos de glicina; o una amida, un éster o una salde polipéptido, o un polipéptido sustancialmente equivalente al mismo;	
Una fracción de extensión de vida media; y en donde dicho péptido o polipéptido y fracción de extensión de vida media están covalentemente unidos o fusionados opcionalmente a través de un enlazador	En donde el grupo amino en la cadena lateral de K, Orn, Dab, Dap, hK o 4-amino-Lsn se enlaza opcionalmente a un grupo lipofílico por medio de un enlace de amida.	

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del bioconjugado de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en los documentos D1 y D2, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 enseña que el grupo amino en la cadena lateral de K, Orn, Dab, Dap, hK o 4-amino-Lsn se enlaza opcionalmente a un grupo lipofílico por medio de un enlace de amida, en donde el grupo lipofílico se selecciona a partir de un ácido graso y lauroílo, miristoílo, entre otros (Pág. 33, líneas 7-19). El documento D1 también divulga combinaciones con otros agentes terapéuticos (Pág. 97, líneas 13-21) y composiciones que comprenden el polipéptido (Pág. 208, líneas 21-23).

Por su parte, el documento D2 enseña un bioconjugado de apelina que es sustancialmente equivalente al péptido de la reivindicación 1 porque se une al receptor APJ, y una fracción de polietilenglicol unido a al menos un residuo de aminoácido en la porción N-terminal de apelina (Párrs. 7 y 31 y Reivindicación 1). Asimismo, el documento D2 enseña bioconjugados de apelina-36 con polietilenglicol producidos con conjugación N-terminal y afinidad por el receptor APJ (Pág. 15, Ej. 1).

En consecuencia, la reivindicación 1 y las reivindicaciones 2 – 9 y 17 – 21 carecen de novedad, según lo divulgado en los documentos D1 y D2.

Nivel inventivo (Art 18 D486)

Grupo Inventivo 1

La reivindicación 10 consiste en: *“el bioconjugado o multímero del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fracción de extensión de vida media es un dominio constante de IgG o fragmento del mismo o una albúmina de suero humano”* (Radicado N°. 16-25039-00003-0000).

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

Oficio N° 12987

Ref. Expediente N° 16025039

Características esenciales	D2	D3
El bioconjugado o multímero del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la fracción de extensión de vida media es un dominio constante de IgG o fragmento del mismo o una albúmina de suero humano.	Un bioconjugado de apelina que se une al receptor APJ unido a una fracción de polietilenglicol unido a al menos un residuo de aminoácido en la porción N-terminal de apelina. (Párrs. 7 y 31 y Reivindicación 1)	Un péptido de apelina unido a una fracción de extensión de vida media, donde la fracción de extensión de vida media es un fragmento Fc (Párr. 124 y Reivindicación 1)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10 porque divulga un bioconjugado de apelina que es sustancialmente equivalente al péptido de la reivindicación 10 porque se une al receptor APJ, y una fracción de polietilenglicol unido a al menos un residuo de aminoácido en la porción N-terminal de apelina (Párrs. 7 y 31 y Reivindicación 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 10 y el bioconjugado del documento D2 consiste en que la fracción de extensión de vida media es un dominio constante de IgG o fragmento del mismo.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al bioconjugado reclamado porque no presenta una mayor estabilidad, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un bioconjugado alternativo al ya conocido en el documento D2.

Teniendo en cuenta que el documento D2 ya divulgaba un péptido de apelina unido a una fracción de extensión de vida media, donde la fracción de extensión de vida media se selecciona de un fragmento Fc (Párr. 124 y Reivindicación 1) y que el documento D3 enseña un péptido de apelina unido a una fracción de extensión de vida media, donde la fracción de extensión de vida media se selecciona de un fragmento Fc (Párr. 124 y Reivindicación 1) y que es bien conocido que el dominio Fc prolonga la vida media de proteínas⁴, la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, seleccionar el dominio Fc para unirlo al péptido de apelina y llegar así al objeto reclamado en la solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 10 y en las reivindicaciones 11 – 15 y 19 – 21 es obvia y no tiene nivel inventivo.

4 Huang. Receptor-Fc fusion therapeutics, traps, and Mimetibody technology. Current Opinion in Biotechnology. Vol 20, Págs. 692-699. Publicado en diciembre de 2009. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889530>
4https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2012170969A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20121213&DB=&locale=en_EP

Oficio N° 12987

Ref. Expediente N° 16025039

Grupo Inventivo 2

La reivindicación 17 consiste en: *“el bioconjugado según cualquiera de las Reivindicaciones 1-15 en donde la fracción de extensión de vida media es un ácido graso”*.

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

Características esenciales	D2	D3
El bioconjugado según cualquiera de las Reivindicaciones 1-15 en donde la fracción de extensión de vida media es un ácido graso	Un bioconjugado de apelina que se une al receptor APJ unido a una fracción de polietilenglicol unido a al menos un residuo de aminoácido en la porción N-terminal de apelina. (Párrs. 7 y 31 y Reivindicación 1)	Un péptido de apelina unido a una fracción de extensión de vida media, donde la fracción de extensión de vida media es un fragmento Fc (Párr. 124 y Reivindicación 1)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 17 porque divulga un bioconjugado de apelina que es sustancialmente equivalente al péptido de la reivindicación 10 porque se une al receptor APJ, y una fracción de polietilenglicol unido a al menos un residuo de aminoácido en la porción N-terminal de apelina (Párrs. 7 y 31 y Reivindicación 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 17 y el bioconjugado del documento D2 consiste en que la fracción de extensión de vida media es un ácido graso.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al bioconjugado reclamado porque no presenta una mayor estabilidad, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un bioconjugado alternativo al ya conocido en el documento D2.

Teniendo en cuenta que el documento D2 ya divulgaba un péptido de apelina unido a una fracción de extensión de vida media, donde la fracción de extensión de vida media se selecciona de un ácido graso (Párr. 48 y Reivindicación 1) y que el documento D3 enseña un péptido de apelina unido a una fracción de extensión de vida media, donde la fracción de extensión de vida media se selecciona de un ácido graso (Párr. 48, Reivindicación 1), y que es bien conocido que la longitud del ácido

Oficio N° 12987

Ref. Expediente N° 16025039

graso es el parámetro para prolongar la vida media de péptidos⁵, la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, seleccionar un ácido graso y ajustar su longitud para unirlo al péptido de apelina y llegar así al objeto reclamado en la solicitud.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 17 y en las reivindicaciones 18 – 21 es obvia y no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO2014/167109	1 a 9 y 17 a 21	Novedad
D2	WO2012/125408	1 a 21	Novedad y Nivel inventivo
D3	US2008/0182779	17 a 21	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 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) días.

5 Madsen, et al. Structure-Activity and Protraction Relationship of Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Derivatives: Importance of Fatty Acid Length, Polarity, and Bulkiness. J. Med. Chem. Vol 50, Págs. 6126-6132. Publicado en noviembre de 2007. Disponible en https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2012170969A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20121213&DB=&locale=en_EP

Oficio N° 12987

Ref. Expediente N° 16025039

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.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: EDWARD BAUDILIO SUESCA QUINTERO
Revisado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ