

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13661

Ref. Expediente N° 16025027

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	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2014/047377				
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	16-025027-00000-0000	3 de febrero de 2016
Reivindicaciones:	16-025027-00000-0000	3 de febrero de 2016
	16-025027-00003-0000	11 de mayo de 2016
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/858,263 Fecha: 25 de julio de 2013	
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/015,854 Fecha: 23 de junio de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

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

Oficio N° 13661

Ref. Expediente N° 16025027

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 21 del capítulo reivindicatorio (Radicado 16-025027-00003-0000).

Título de la solicitud: “POLIPÉPTIDOS CÍCLICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proveer péptidos análogos de Apelina con mayor tiempo de vida media para tratar enfermedades cardíacas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona análogos de apelina cíclicos de fórmula I y sus conjugados.

X1-R-X3-X4-L-S-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13

Fórmula I

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 14/47, A61K 38/17, A61P 9/04.

4. De la solicitud de patente

Titulo

El título no divulga las características estructurales de los péptidos y los conjugados. Se sugiere complementar el título con características tales como el tipo de ciclo que forma, la naturaleza del enlazador y de la molécula conjugada para dar claridad al título.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque la expresión “sustancialmente equivalente al mismo” es ambigua y no permite entender el alcance de la invención ni diferenciarlo del estado de la técnica.

Las reivindicaciones 17 y 18 no son claras porque mencionan un bioconjugado que comprende el péptido de la solicitud de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 16 y una fracción o extensión de vida media unido de manera covalente pero esta fracción y el enlazador no están caracterizados a través de sus estructuras químicas. Se sugiere caracterizar las estructuras péptidicas por sus secuencias de aminoácidos y los enlazadores por su fórmula estructural.

Las reivindicaciones 19 a 21 no se encuentran enteramente sustentadas porque mencionan una combinación o composición farmacéutica que comprende el polipéptido de la invención y uno o más co-agentes terapéuticamente activos pero de la descripción no se evidencia el desarrollo y efecto de dichas composiciones. Se sugiere restringir la solicitud a lo que se encuentra enteramente sustentado.

Oficio N° 13661

Ref. Expediente N° 16025027

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa porque la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda reproducir las composiciones que comprenden los análogos de Apelina y uno o más co-agentes terapéuticamente activos. Se sugiere restringir la solicitud a lo que se encuentra enteramente sustentado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de prioridad: 25 de julio de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Art 1*	Synthesis and cardioprotective properties of apelin-12 and its structural analogues	28 de enero de 2012
D2	Art 2**	Apelin Receptor Nomenclature, Distribution, Pharmacology, and Function	1 de septiembre de 2010

* Sidorova et al. Synthesis and cardioprotective properties of apelin-12 and its structural analogues. Russian Journal of Bioorganic Chemistry 2012, 38 (1), pág. 30–40.

** Pitkin et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin Receptor Nomenclature, Distribution, Pharmacology, and Function. Pharmacological Reviews 2010, 62 (3) pág. 331-342

El documento D1¹ divulga análogos de apelina que contienen en su secuencia, aminoácido no naturales resistentes a proteasas. Dichos análogos mejoran la actividad contráctil y el bombeo de corazón en modelo de corazón aislado de rata (resumen).

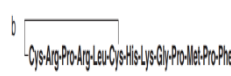
El documento D2² enseña análogos de apelina que comprenden residuos de cisteína formando puentes disulfuro (figura 4).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un polipéptido cíclico que tiene la siguiente fórmula...*” (Radicado N° 16-025027-00003-00000).

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

Características esenciales	D1	D3
Polipéptido de fórmula X1-R-X3-X4-L-S-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13	Análogo de apelina de fórmula	Análogo de apelina 

1 <https://link.springer.com/article/10.1134/S1068162012010177>

2 <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/62/3/331.short>

Oficio N° 13661

Ref. Expediente N° 16025027

	H-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Phe-OH H-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser(SO₃H)-His-Lys-Gly-Pro-Met-Pro-Phe-OH H-Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-OH H-MeArg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-OH H-MeArg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-NH₂ H-MeArg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-NHCH₂-N₆H₄OH H-Arg(NO₂)-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-NH₂ H-Arg(NO₂)-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-NHCH₂-C₆H₄OH (Tabla 1 pág. 32)	(Figura 4 pág. 335)
X1 es el extremo N del polipéptido y está, bien sea ausente, o es Q, A o pE o X1 se selecciona entre C, c, hC, D-hC; en el que la cadena lateral de C, c, hC o D-hC forman un enlace de disulfuro con la cadena lateral de X7	Extremo N terminal (Tabla 1 pág. 32)	Cisteína (C) (Figura 4 pág. 335)
X3 es P o X3 se selecciona entre C, c, hC y D-hC; en el que la cadena lateral de C, c, hC o D-hC forma un enlace de disulfuro con la cadena lateral de X7	Prolina (P) (Tabla 1 pág. 32)	Prolina (P) (Figura 4 pág. 335)
X4 es R o X4 se selecciona entre C, c, hC y D-hC; en el que la cadena lateral de C, c, hC o D-hC forma un enlace de disulfuro con la cadena lateral de X7;	Arginina (R) (Tabla 1 pág. 32)	Arginina (R) (Figura 4 pág. 335)
en el que sólo uno de X1, X3 y X4 es un aminoácido que contiene azufre seleccionado de C, c, hC y D-hC	no se menciona (Tabla 1 pág. 32)	Cisteína (Figura 4 pág. 335)
X7 es C, c, hC o D-hC; y la cadena lateral de X7 forma un enlace de disulfuro con la cadena lateral de C, c, hC o D-hC de cualquiera de X1, X3 o X4;	No menciona	Cisteína formando puente disulfuro con la primera cisteína (Figura 4 pág. 335)
X8 es K o F;	Lisina (K) (Tabla 1 pág. 32)	Lisina (K) (Figura 4 pág. 335)
X9 es G, A, a o ausente;	Glicina (G) (Tabla 1 pág. 32)	Glicina (G) (Figura 4 pág. 335)
X10 es P o ausente;	Prolina (P) (Tabla 1 pág. 32)	Prolina (Figura 4 pág. 335)
X11 es D-Nle, Nle, M o f;	Norleucina (Nle) (Tabla 1 pág. 32)	No menciona

Oficio N° 13661

Ref. Expediente N° 16025027

X12 es ausente o P, f, a, D-Nva o D-Abu ;	Prolina (P) (Tabla 1 pág. 32)	Prolina (Figura 4 pág. 335)
X13 es el extremo C y está ausente o se selecciona a partir de (N-Me)F, F, f, a, y, y Nal	Ausente (Tabla 1 pág. 32)	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga análogos de apelina que comprenden aminoácidos tales como norleucina y metilarginina entre otros. El documento divulga que los análogos son resistentes a degradación por carboxipeptidasa por la presencia de una función amina en el extremo C termina, y resistentes a aminopeptidasas por la presencia de N^α-alquilaminoácidos en el extremo N terminal. Los compuestos divulgados comprenden además norleucina que mejoran la resistencia a oxidación (pág. 31 sección de resultados y discusión primer párrafo). Finalmente los análogos son superiores a la apelina natural en modelos de corazón aislado de ratón respecto a flujo coronario, presión de perfusión entre otros (ver tabla 5 pág. 38).

Table 5. Influence of apelin-12 (I) and its analogues (II)–(V) on recovery of indexes of contractile, pumping and coronary functions of isolated rat heart under reperfusion after global ischemia

Indexes	Control	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)
Coronary flow, 18 ± 2 ml/min	78 ± 4	89 ± 4	90 ± 7	90 ± 6	92 ± 3 ^a	91 ± 3 ^a
Perfusion pressure, 63 ± 1 Torr	94 ± 1	97 ± 1	97 ± 2	97 ± 2	98 ± 1	97 ± 1
Coronary resistance, 3.64 ± 0.03 Torr/ml	122 ± 5	111 ± 5	109 ± 7	109 ± 6	107 ± 2 ^a	107 ± 4
Systolic pressure, 100 ± 1 Torr	72 ± 2	87 ± 2 ^a	88 ± 4 ^a	88 ± 4 ^a	89 ± 2 ^a	89 ± 3 ^a
Diastolic pressure, –3 ± 1 Torr	8 ± 1 [*]	4 ± 1 ^{*a}	2 ± 1 ^{*a}	2 ± 1 ^{*a}	0 ± 1 ^{*ab}	0 ± 1 ^{*ab}
Developed pressure, 102 ± 1 Torr	61 ± 2	82 ± 3 ^a	83 ± 5 ^a	83 ± 5 ^a	85 ± 2 ^a	85 ± 4 ^a
Frequency of heart contractions, 303 ± 1/min	80 ± 2	91 ± 2 ^a	92 ± 3 ^a	92 ± 3 ^a	93 ± 1 ^a	92 ± 2 ^a
Intensity of HF, 31301 ± 368 Torr/min	49 ± 3	75 ± 4 ^a	77 ± 7 ^a	77 ± 7 ^a	79 ± 3 ^a	79 ± 5 ^a
Aortal volume, 26 ± 3 ml/min	7 ± 1	54 ± 5 ^a	59 ± 6 ^a	60 ± 6 ^a	66 ± 3 ^a	65 ± 5 ^{ab}
Minute volume, 44 ± 4 ml	35 ± 3	68 ± 4 ^a	72 ± 7 ^a	72 ± 7 ^a	76 ± 3 ^a	75 ± 5 ^a
Stroke volume, 144 ± 1 µl	43 ± 3	74 ± 4 ^a	78 ± 6 ^a	78 ± 5 ^a	82 ± 2 ^a	81 ± 3 ^a

M ± m for series consisting of 10–12 experiments is presented. There are original values in the first column, in the following – recovery of value is presented as % in relation to original value. Peptides (140 µm) were added before global ischemia as noted in the section “Experimental protocols”. * is Torr. Statistically differs (*p* < 0.05) from ^a, control, ^b, apelin-12 (I).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los análogos divulgados en D1 consiste que en los análogos de la invención se introducen residuos de cisteína para formar puentes disulfuro para resultar un péptido cíclico.

No se evidencia efecto técnico por la introducción de residuos de cisteína que forman puentes disulfuro. Adicionalmente la invención no presenta evidencia de la actividad cardioprotectora de los análogos reivindicados.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los análogos de apelina conocidos en D1 para obtener análogos alternativos de apelina.

Sin embargo, la utilización de residuos de cisteína que formen puentes disulfuro resultando en péptidos cíclicos de apelina, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a análogos cíclicos de apelina que tienen actividad de unión y funcional sobre el receptor APJ (Sección VII y figura 4 pág. 335).

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría residuos de cisteína que formen puentes disulfuro resultando en péptidos cíclicos de apelina del documento D2 en los análogos de apelina divulgados en el documento D1

Oficio N° 13661

Ref. Expediente N° 16025027

para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 21 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1 a 21 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Art 1	1 a 21	Nivel inventivo
D2	Art 2	1 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.

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)

Oficio N° 13661

Ref. Expediente N° 16025027

Elaborado: JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA
Revisado: DAYRON ALEXANDER RAMIREZ REYES
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ