

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

Señor(a)
HANMI PHARM. CO., LTD.
notificaciones@clarkemodet.com.co

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/KR2015/000576				
Fecha de Presentación Internacional	20 de enero de 2015				

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	NC2016/0000531	1 de agosto de 2016
Reivindicaciones:	NC2016/0000531	1 de agosto de 2016
	NC2016/0000531	20 de octubre de 2016
Dibujos:	NC2016/0000531	1 de agosto de 2016
Secuencias:	NC2016/0000531	1 de agosto de 2016
Prioridad(es):	País: KR, REPUBLICA DE COREA Número: 10-2014-0006938 Fecha: 20 de enero 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

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)

Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

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 22 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2016/0000531 del 20 de octubre de 2016).

Título de la solicitud: “UN ANÁLOGO DE INSULINA QUE TIENE AFINIDAD DE UNIÓN REDUCIDA AL RECEPTOR DE INSULINA” (Rad. NC2016/0000531 del 20 de octubre de 2016).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener derivados de péptidos insulínicos con mayor vida media en sangre que logren valores de concentración de insulina por encima de la insulina basal.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un péptido análogo de insulina el cual comprende una mutación o eliminación en al menos un aminoácido de la insulina nativa, caracterizado porque uno o más aminoácidos en las posiciones 1 a 3, 5, 8, 10, 12, 16 y 23 a 30 de la cadena B de la insulina nativa, y en las 5 posiciones 1, 2, 5, 8, 10, 12, 14, 16 a 19, y 21 de la cadena A de la insulina nativa, son sustituidos por otro(s) aminoácido(s), o son eliminados.

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

4. De la solicitud de patente

1. Las reivindicaciones 1 a 3 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción, ya que se refieren a un análogo de insulina que no se define estructuralmente por su secuencia completa de aminoácidos sino que se caracteriza por las siguientes expresiones: *“uno o más aminoácidos en las posiciones (...) son sustituidos por otros aminoácidos o son eliminados (...)”* o *“porque el aminoácido sustituyente se selecciona del grupo que consiste en: (...)”*, que son imprecisas ya que hacen referencia a por lo menos 19 modificaciones, cada una contemplando hasta 16 posibilidades (de los 20 aminoácidos existentes), esto sin mencionar el posible número de combinaciones y permutaciones, que darían lugar a un número indeterminado de posibles estructuras que no han sido desarrolladas y evaluadas por el solicitante, ya que en los ejemplos divulgados únicamente se evalúan análogos de insulina que comprenden las cadenas A y B esquematizadas en la Tabla 1, con las secuencias SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 (Pág. 31-36 de radicado NC2016/0000531 del 01 de agosto de 2016). Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las moléculas desarrolladas y evaluadas, esto se logra definiéndolas de manera precisa por sus secuencias completas de aminoácidos, evitando la inclusión de residuos variables en las estructuras, de manera que las mismas se encuentren soportadas y puedan distinguirse de lo divulgado en el estado de la técnica.
2. Las reivindicaciones 6 y 7 no son claras ya que se refieren a un polinucleótido o a un vector que no se definen estructuralmente, se recuerda al solicitante que una molécula de ADN debe ser caracterizada por su secuencia completa de bases, la cual debe encontrarse adjunta en un formato aparte en la descripción y debe ser referida en las reivindicaciones que la refieran.

Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

3. La reivindicación 8 no es clara ya que se encabeza como: *“un transformante”*, que se considera un término impreciso y no permite establecer la naturaleza del objeto reclamado. Se sugiere al solicitante emplear un término adecuado para referir dicho objeto ya que según el capítulo descriptivo solo existe evidencia de líneas células transformadas con vectores de expresión.
4. Las reivindicaciones 9 a 14 no son claras ya que se encabezan como: *“una insulina de acción prolongada”* pero se caracterizan por las expresiones: *“se une a un material biocompatible capaz de prolongar la vida media (...)”, “caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos (...)”, “porque el material de unión a FcRn es (...)”* o *“está unido respectivamente a un grupo (...)”*, que se consideran resultados a alcanzar y no definen a una molécula análoga de insulina, más bien parecen referir a un conjugado de la misma, sin mencionar las características estructurales que lo definen, por lo que la reivindicación incluiría cualquier alternativa presente futura que llegue a dicho fin. Se sugiere al solicitante reemplazar dichas expresiones por las características esenciales estructurales de la molécula referida.
5. Las reivindicaciones 9 a 14 no son claras ya que no son claras ya que se encabezan como: *“una insulina de acción prolongada”* pero en realidad describen moléculas de insulina unidas a fragmentos de regiones Fc de anticuerpos o materiales biocompatibles, por lo que en realidad se refieren a un conjugado de insulina y no a un péptido análogo de la misma. Se sugiere al solicitante re definir el encabezado para tipificar adecuadamente el objeto reivindicado como un conjugado
6. La reivindicación 15 no es clara ya que se refiere a un método para preparar una insulina de acción prolongada cuyos pasos no describen las condiciones específicas en las que se realiza la formación de dichos análogos de insulina, ya que no se refieren los solventes, temperaturas y mecanismos mediante los cuales se unen dichos análogos al material biocompatible, así mismo, las características esenciales del método describen la preparación de un conjugado de insulina y no las de un método de preparación de un péptido análogo de insulina. Se recuerda al solicitante que un método debe referir los pasos y condiciones precisas necesarias para su reproducción por una persona del campo técnico, así mismo se recomienda modificar el encabezado de la reivindicación para referir un método para la preparación de un conjugado de insulina, esto, de acuerdo con las características esenciales descritas en el método reivindicado.
7. Las reivindicaciones 16, 17 y 19 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refiere a un conjugado que no se define estructuralmente, sino mediante una formula química “X-La-F” en la cual “X” es un análogo de insulina, “L” es un ligando, “a” es 0 o un numero natural y “F” es un material capaz de aumentar la vida media, sin embargo en los ejemplos únicamente se evidencian conjugados que comprenden análogos de insulina que incluyen cadenas A y B esquematizadas en la Tabla 1, con las secuencias SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 unidos a materiales biocompatibles como Polietilenglicol (PEG) o fragmentos Fc de inmunoglobulinas sin ningún ligador (Pág. 31-45 de radicado NC2016/0000531

Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

del 01 de agosto de 2016). Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los conjugados desarrollados y evaluados de manera que se encuentren debidamente soportados, esto se logra incluyendo las características estructurales esenciales como lo son las secuencias de aminoácidos de los análogos de insulina y los materiales biocompatibles empleados.

8. Las reivindicaciones 16 y 17 no son concisas ya que mencionan los términos: *"un ligando", "un material que incrementa la vida media de la insulina", "un péptido", "ácido graso", "sacárido", "polímero", "compuesto de bajo peso molecular" o "nucleótido"* que se consideran imprecisas ya que se refieren a una generalidad de moléculas y dificultan determinar la estructura del objeto reivindicado. Se sugiere al solicitante reemplazar dichos términos por las características esenciales estructurales del objeto reivindicado que se refieren a sus nombres químicos y/o sus secuencias completas de bases.
9. La reivindicación 22 no es clara ya que se refiere a una formulación de insulina, pero incluye la expresión: *"para el tratamiento de la diabetes"* la cual hace referencia al uso de la misma que no se considera una característica técnica y no es patentable. Se sugiere al solicitante referir únicamente los componentes y las proporciones de los mismos para la definición de dicha formulación y evitar referir expresiones referentes a los usos de la misma que se consideran materia no susceptible de patentabilidad.

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: el 20 de enero de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20130150291	"Therapeutic agents comprising insulin amino acid sequences"	13/Junio/2013
D2	US20120184488	"Insulin analogues of enhanced receptor-binding specificity"	19/Junio/2012
D3	Art 1*	"Alanine Scanning Mutagenesis of Insulin"	Mayo/1997
D4	KR20110134210	"Insulin derivative drug conjugate using an immunoglobulin fragment"	14/Diciembre/2011

* "Alanine Scanning Mutagenesis of Insulin" Kristensen C., et al., The journal of biological chemistry, Vol. 272, No. 20, Issue of May 16, pp. 12978–12983, 1997

El documento D1¹ divulga composiciones farmacéuticas que comprenden secuencias de aminoácidos de péptidos insulínicos con baja absorción desde un sitio de inyección que tiene por ejemplo un patrón repetitivo de residuos de prolina (Pág. 1, Resumen).

¹ <http://www.google.ch/patents/US20130150291>

Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

El documento D2² divulga análogos de insulina que contienen una cadena A de insulina con una secuencia modificada en las posiciones seleccionadas del grupo que consiste de A0, A1, A4, A8 y A21 (Pág. 1, Resumen).

El documento D3³ divulga veintiún análogos de insulina purificados y evaluados que presentan sustituciones de alanina en las posiciones B1, B2, B3, B4, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B16, B17, B18, B20, B21, B22, B26, A4, A8, A9, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A19 y A21, los cuales demuestran que existen mutaciones como TyrA19, GlyB8, LeuB11 y GluB13 que impiden en gran medida la unión con el receptor de insulina (Pág. 12978, Resumen).

El documento D4⁴ divulga un complejo de insulina y una formulación de acción prolongada que lo contiene y permite mantener una alta actividad peptídica *in vivo*, en donde dicho derivado de insulina contiene una insulina unida a una región Fc de inmunoglobulina mediante un polímero no-peptídico modificado (Resumen)

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un análogo de insulina el cual comprende una mutación o eliminación en al menos un aminoácido de la insulina nativa, caracterizado porque uno o más aminoácidos en las posiciones 1 a 3, 5, 8, 10, 12, 16 y 23 a 30 de la cadena B de la insulina nativa, y en las posiciones 1, 2, 5, 8, 10, 12, 14, 16 a 19, y 21 de la cadena A de la insulina nativa, son sustituidos por otro(s) aminoácido(s), o son eliminados.”* (Radicado N°. NC2016/0000531 del 20 de octubre de 2016).

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

Características esenciales	D1
Un análogo de insulina el cual comprende	Un análogo de insulina que comprende aminoácidos (Pág. 26, Rev. 2)
Una mutación o eliminación en al menos un aminoácido de la insulina nativa, en uno o más aminoácidos de las posiciones 1 a 3, 5, 8, 10, 12, 16 y 23 a 30 de la cadena B	Una cadena A y una cadena B con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 13 que tiene de 1 a 8 inserciones, delecciones o sustituciones de aminoácidos (Pág. 26, Rev. 2) o que comprende un péptido SEQ ID NO: 14 (Pág. 27, Rev. 17)
y en las posiciones 1, 2, 5, 8, 10, 12, 14, 16 a 19, y 21 de la cadena A de la insulina nativa	

Las características esenciales del análogo de insulina de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña, un análogo de insulina que comprende: una cadena A y una cadena B con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 13 que tiene de 1 a 8 inserciones, delecciones o sustituciones de aminoácidos (Pág. 26, Rev. 2) o que está comprendido en un conjugado SEQ ID NO: 14 (Pág. 27, Rev. 17) en donde los aminoácidos sustituidos se seleccionan de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico,

2 <https://www.google.com/patents/US20120184488>

3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9148904>

4

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20111214&CC=KR&NR=20110134210A&KC=A#

Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

Una mutación o eliminación en al menos un aminoácido de la insulina nativa, en uno o más aminoácidos de las posiciones 1 a 3, 5, 8, 10, 12, 16 y 23 a 30 de la cadena B de la,	una secuencia análoga de la cadena B de insulina que contiene una sustitución de histidina en la posición B1 (Pág. 15, Rev. 18) y las sustituciones en B28 y B29 (Pág. 4, Párr. [0028])
y en las posiciones 1, 2, 5, 8, 10, 12, 14, 16 a 19, y 21 de la cadena A de la insulina nativa	Una secuencia para la cadena A de la insulina modificada que contiene al menos una modificación seleccionada del grupo que consiste de: una sustitución en la posición A1 de D- alanina, D-Acido aspártico, D o D-leucina, una sustitución en A8 le Lisina, arginina o una sustitución en A21 de glicina (Pág. 15, Rev. 16).

Las características esenciales del análogo de insulina de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña, un análogo de insulina de vertebrados o una sal fisiológicamente aceptable del mismo que comprende: (Pág. 15, Rev. 16) una secuencia análoga de la cadena B de insulina que contiene una sustitución de histidina en la posición B1 (Pág. 15, Rev. 18) y una secuencia para la cadena A de la insulina modificada que contiene al menos una modificación seleccionada del grupo que consiste de: una sustitución en la posición A1 de D-alanina, D-Acido aspártico, D o D-leucina, una sustitución en A8 de Lisina o arginina y/o una sustitución en A21 de glicina (Pág. 15, Rev. 16).

Adicionalmente el documento D2 enseña un ácido nucleico que codifica dicho polipéptido de insulina, así como un vector de expresión y una célula huésped transformada que lo comprenden (Pág. 15, Rev. 25 a 27).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 2, 3 y 6 a 8 no mencionan alguna característica que haga nuevo al análogo de insulina de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en: *“Un análogo de insulina el cual comprende una mutación o eliminación en al menos un aminoácido de la insulina nativa, caracterizado porque uno o más aminoácidos en las posiciones 1 a 3, 5, 8, 10, 12, 16 y 23 a 30 de la cadena B de la insulina nativa, y en las posiciones 1, 2, 5, 8, 10, 12, 14, 16 a 19, y 21 de la cadena A de la insulina nativa, son sustituidos por otro(s) aminoácido(s), o son eliminados.”* (Radicado N°. NC2016/0000531 del 20 de octubre de 2016).

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

Características esenciales	D3
Un análogo de insulina el cual comprende	Análogos de insulina que comprenden: (Pág. 12979, Fig. 1)
Una mutación o eliminación en al menos un aminoácido de la insulina nativa, en uno o más aminoácidos de las posiciones 1 a 3, 5, 8, 10, 12, 16 y 23 a 30 de la cadena B,	Sustituciones puntuales de Alanina en las cadenas A y B, específicamente seleccionados de las posiciones B1, B2, B3, B4, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B16, B17, B18, B20, B21, B22, B26, A4, A8, A9, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A19 y A21 (Pág. 12978-9, Resumen y Fig. 1).
y en las posiciones 1, 2, 5, 8, 10, 12, 14, 16 a 19, y 21 de la cadena A de la insulina nativa	

Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

Las características esenciales del análogo de insulina de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, el cual enseña, veintidós análogos de insulina que comprenden: sustituciones puntuales de Alanina en las cadenas A y B, específicamente seleccionadas de las posiciones B1, B2, B3, B4, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B16, B17, B18, B20, B21, B22, B26, A4, A8, A9, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A19 y A21 (Pág. 12978-9, Resumen y Fig. 1).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D3.

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que haga nuevo al análogo de insulina de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 5 consiste en: *“El análogo de insulina de la reivindicación 4, caracterizado porque el análogo de insulina comprende: (...)”* (Radicado N°. NC2016/0000531 del 20 de octubre de 2016).

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

Características esenciales	D1	D3
Un análogo de insulina que comprende:	Un análogo de insulina que comprende aminoácidos (Pág. 26, Rev. 2)	Análogos de insulina que comprenden: (Pág. 12979, Fig. 1)
(i) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es alanina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina, y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;		
(ii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es alanina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina; 15	Una cadena A y una cadena B con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 13 que tiene de 1 a 8 inserciones, delecciones o sustituciones de aminoácidos (Pág. 26, Rev. 2) o que esta comprendido en un conjugado SEQ ID NO: 14 (Pág. 27, Rev. 17)	Sustituciones puntuales de Alanina en las cadenas A y B, específicamente seleccionados de las posiciones B1, B2, B3, B4, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B16, B17, B18, B20, B21, B22, B26, A4, A8, A9, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A19 y A21 (Pág. 12978-9, Resumen y Fig. 1).
(iii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es ácido glutámico o asparagina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;		
(iv) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es 20 tirosina, y Xaa4 es alanina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;		

Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

(v) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es alanina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina; 25 (vi) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es alanina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina; (vii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o (viii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, 5 Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.		
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga un análogo de insulina que comprende: una cadena A y una cadena B con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 13 que tiene de 1 a 8 inserciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos (Pág. 26, Rev. 2) o un análogo de insulina comprendido en un conjugado SEQ ID NO: 14 (Pág. 27, Rev. 17) en donde los aminoácidos sustituidos se seleccionan de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, sérina, treonina, triptófano, tirosina y valina (Pág., 26, Rev. 8), en donde la SEQ ID NO: 14 del documento D1 contiene un análogo de insulina que comprende: la cadena B de la insulina con los residuos Glicina en posición 1, isoleucina en posición 2 y tirosina en posiciones 3 y 4, y la cadena A de la insulina con los residuos de glicina en posiciones 5 y 6 y de fenilalanina en posiciones 7 y 8, en donde dicho análogo de insulina está unido a una secuencia repetitiva de aminoácidos VPGV en su C-terminal (Pág. 27, Rev. 17), según se evidencia en la secuenciación de la Figura 1; dicho análogo de insulina contenido en la SEQ ID NO: 14 es un 98% idéntico a cualquiera de los análogos de insulina de los ítem (i) a (viii) de la reivindicación 5, los cuales corresponden con las respectivas secuencias SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 según se muestra en la Figura 2.

Adicionalmente el documento D1 refiere métodos para generar conjugados de insulina que comprenden la unión química de una secuencia de aminoácidos que tenga como componente un péptido insulínico mediante metodologías conocidas en el estado del arte (Pág. 9, Párr. [0107]).

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

SEQ ID NO 24

FVNOHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLOVGOVELGGGPGAGSLOPLALEG

Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

SEQ_ID_NO_28	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
SEQ_ID_NO_26	FVNQHLCASHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
SEQ_ID_NO_20	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
SEQ_ID_NO_22	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
SEQ_ID_NO_30	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
SEQ_ID_NO_32	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
SEQ_ID_NO_34	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
SEQ_ID_NO_36	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
US_2013_0150291_A1_14	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
	*****.*****.*****
SEQ_ID_NO_24	SLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENACN-----
SEQ_ID_NO_28	SLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_26	SLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_20	SLQKRAIVEQCCTSICSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_22	SLQKRGAVEQCCTSICSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_30	SLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_32	SLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_34	SLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_36	SLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN-----
US_2013_0150291_A1_14	SLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCNVPGVGVPVGVPGGGVPAGVPGVGPVGVPVGVPV
	*****.*****.*****

Figura 2: Alineamiento entre el análogo de insulina comprendido en el conjugado de SEQ ID NO: 14 del documento D1 (US_2013_0150291_A1_14) y los análogos de insulina con las SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 30,32, 34 y 36 de la solicitud, se subrayan las cadenas A y B de la insulina y se resaltan en amarillo los residuos que difieren.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 5 y el análogo de insulina divulgado en el documento D1 consiste en que cada análogo de insulina de los ítem (i) a (viii) de la reivindicación 5 comprende una sustitución adicional específica ya sea en la cadena A o B que se selecciona de: Xaa1 es A, Xaa2 es A, Xaa3 es E o N, Xaa4 es A, Xaa5 es A, Xaa6 es A, Xaa7 es A o Xaa8 es A.

El efecto técnico asociado a dichas sustituciones puntuales de Alanina (A), Acido glutámico (E), o Asparagina (N) en las cadenas A o B de los análogos de insulina, es la obtención de un derivado insulina que presenta disminución de la unión al receptor de insulina y un consecuente aumento de su concentración y tiempo de vida media en sangre (Pág. 31-45 de radicado NC2016/0000531 del 01 de agosto de 2016).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el análogo de insulina conocido en D1 para obtener una análogo de insulina que presente menor unión al receptor de insulina para aumentar su concentración y tiempo de vida media en sangre.

Sin embargo, veintiún análogos de insulina que comprenden sustituciones puntuales de Alanina en las cadenas A y B, específicamente seleccionados de las posiciones B1, B2, B3, B4, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B16, B17, B18, B20, B21, B22, B26, A4, A8, A9, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A19 y A21 (Pág. 12978-9, Resumen y Fig. 1), ya habían sido divulgados en el documento D3 que enseña una gráfica que esquematiza las diversas sustituciones de alanina en diferentes posiciones (Pág. 12979, Fig. 1), específicamente dicha figura incluye una mutación de Alanina (A) en el residuo 19 de la cadena A de la insulina (equivalente al residuo Xaa4 de la cadena A de la solicitud), en donde dicha mutación se corresponde con la estructura del análogo de insulina del ítem (iv) o con la SEQ ID NO: 24 de la solicitud; además de acuerdo con el documento D2 la mutación A19 en la cadena A de un análogo de insulina reporta un porcentaje de afinidad muy bajo al receptor de insulina de 0,1% (Pág. 12981, Tabla 1), dicha mutación se encuentra entre las sustituciones de alanina que causan la mayor reducción en la unión al receptor de insulina, entre las que se encuentran además las sustituciones de Alanina en las posiciones B6, B8, B23, B24, A2 y A3 que causan una

Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

unida un polipéptido que comprende una región Fc.	No se menciona	(Pág. 3, Rev. 1)
---	----------------	------------------

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13 porque divulga un conjugado químico de un análogo de insulina formado mediante la unión covalente de un enlazador a través de uno más grupos funcionales (Pág. 9, Párr. [0108]) que comprende la SEQ ID NO: 13 que contiene las cadenas A y B de insulina con entre 1 a 8 inserciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos (Pág. 26, Rev. 2) o, enseña un conjugado con la SEQ ID NO: 14 (Pág. 27, Rev. 17) en donde dicha secuencia contiene: la cadena B de la insulina con los residuos de: Glicina en posición 1, isoleucina en posición 2 y tirosina en posiciones 3 y 4, y la cadena A de la insulina con los residuos de: glicina en posiciones 5 y 6 y de fenilalanina en posiciones 7 y 8, en donde dicho análogo de insulina está unido a una secuencia repetitiva de aminoácidos VPGV en su C-terminal (Pág. 27, Rev. 17) según se evidencia en la Figura 1. Dicha SEQ ID NO: 14 contiene un análogo de insulina que es un 98% idéntico a cualquiera de los análogos de insulina desarrollados en los ejemplos del capítulo descriptivo con las secuencias SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 según se muestra en la Figura 2.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 13 y el conjugado divulgado en el documento D2 consiste en que la insulina de acción prolongada de la solicitud comprende adicionalmente la unión a un polipéptido de región Fc.

El efecto técnico asociado un análogo de insulina unido a una región Fc es la formación de un conjugado que presenta una afinidad de unión a receptor menor que la del análogo sin conjugar que se encuentra entre el 3,7% a 5,9% (Tabla 4).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el conjugado de insulina conocido en D4 para obtener un conjugado alternativo que presente una afinidad de unión menor que la insulina sin conjugar al receptor de insulina.

Sin embargo, un conjugado que comprende un análogo de insulina y una región Fc de inmunoglobulina unida mediante una molécula no peptídica de polietilenglicol (PEG), (Pág. 3, Rev. 1) así como conjugados de insulina y PEG (Pág. 7, Párr. [0011]), ya habían sido divulgados en el documento D4 que enseña como dichos conjugados presentan mayor eficacia *in vitro* traducida en menor unión al receptor de insulina en comparación con los péptidos de insulina sin conjugar (Pág.14, Párr. [0083]). Adicionalmente el documento D4 enseña una formulación de insulina de liberación prolongada que comprende el conjugado de insulina descrito (Pág. 4, Rev. 14), en donde dicha formulación es empleada en el tratamiento de la diabetes (Pág. 4, Rev. 15).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un una región Fc como la del documento D2 en el conjugado divulgado en el documento D4, para llegar así al objeto de la reivindicación 13 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 14 a 22 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

Las reivindicaciones 13 a 22 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	US20130150291	1 a 4	Novedad
		5 y 9 a 22	Nivel Inventivo
D2	US20120184488	1 a 3 y 6 a 8	Novedad
D3	Art 1*	1 a 3	Novedad
		5 y 9 a 12	Nivel inventivo
D4	KR20110134210	13 a 22	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,



Oficio N° 14771

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ
Revisado: DAYRON ALEXANDER RÁMIREZ REYES.
Aprobado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA.