

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1320

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
	NC2016/0000531	11 de enero de 2018
Dibujos:	NC2016/0000531	1 de agosto de 2016
Secuencias:	NC2016/0000531	1 de agosto de 2016
Prioridad(es):	País: KR, REPUBLICA DE COREA Fecha: 20 de enero de 2014	Número: 10-2014-0006938

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° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

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 16 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2016/0000531 del 11 de enero de 2018).

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 análogo de insulina, el cual incluye la cadena A de la SEQ ID NO: 37 representada por la Fórmula 1, mostrada a continuación, y la cadena B de la SEQ ID NO: 38 representada por la Fórmula 2, mostrada a continuación: [Fórmula 1] Xaa1-Xaa2-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Xaa3-Gln-Leu-Glu-Asn-Xaa4-Cys-Asn (SEQ ID NO: 37), [Fórmula 2] Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Xaa5-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38), en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es ácido glutámico o asparagina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina.

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

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

1. Las reivindicaciones 2 y 3 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.
2. La reivindicación 4 no es clara ya que se refiere a una célula hospedante que no es referida en términos de una línea celular. Se sugiere referir adecuadamente el objeto reivindicado.
3. Las reivindicaciones 5, 12 y 13 no son claras ya que se refieren a un conjugado que comprende un análogo de insulina o a un método para prepararlo, pero incluyen la expresión: “con la condición de que el péptido en el que la cadena A coincide con la SEQ ID NO: 39 mientras que la cadena B también coincide con la SEQ ID NO: 40 está excluido (...)” cuya redacción no es clara ya que no es posible interpretar si se refiere a una condición que solo excluye uno o los dos

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

péptidos. Se sugiere al solicitante mejorar la redacción de dicha exclusión de manera que el examinador pueda determinar el sentido de la misma sin ambigüedad.

4. Las reivindicaciones 5 y 6 no son concisas ya que se refieren a un conjugado que comprende un análogo de insulina unido a un materia biocompatible, en donde se define el análogo de insulina por una formula estructural con seis posiciones variables de tipo X con hasta tres aminoácidos posibles sustituyentes, sin embargo, en los ejemplos divulgados únicamente se evalúan conjugados de 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.
5. La reivindicación 16 no es clara ya que se refiere a una formulación que se caracteriza por la expresión: *“de acción prolongada con una duración y una estabilidad in vivo mejoradas”* que se interpreta como un resultado a alcanzar y no define la formulación reivindicada ya que incluiría cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Se sugiere incluir los componentes y las proporciones de los mismos que se consideran las características técnicas que definen una formulación farmacéutica.
6. La reivindicación 12 no es clara ya que se refiere a un método para preparar un conjugado de análogo de insulina 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. 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. La reivindicación 14 no se encuentra sustentada en la descripción ya que se refiere a un conjugado que no se define estructuralmente, sino mediante una formula química “X-L-F” en la cual el análogo de insulina “X” y el material biocompatible “F” pueden estar unidos por medio de un ligador “L” o por un enlace no covalente, 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 de tipo “L” y mediante enlaces covalentes (Pág. 31-45 de radicado 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

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

las características estructurales esenciales como lo son las secuencias de aminoácidos de los análogos de insulina y los materiales biocompatibles empleados.

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
D3	Art 1*	“Alanine Scanning Mutagenesis of Insulin”	Mayo/1997
D6	Art 2**	“The A14 position of insulin tolerates considerable structural alterations with modest effects on the biological behavior of the hormone”	Octubre/1992

Solo para el análisis de novedad el estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación en fase nacional 01 de agosto de 2016 y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud¹:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Presentación en Fase Nacional	Fecha de Presentación Internacional
D5	CO 15227010	“Análogo de Insulina novedoso y su uso”	01/Agosto/2016	20/Enero/2015

* “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.

** “The A14 position of insulin tolerates considerable structural alterations with modest effects on the biological behavior of the hormone” Chu YC, et al, J Protein Chem. 1992 Oct; 11(5):571-7.

El documento D1² 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).

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,

¹ De acuerdo al Artículo 16 de la Decisión 486, el contenido de una solicitud de patente que se encuentre en trámite ante la Oficina Nacional se considerará un documento de estado de la técnica útil para afectar la novedad, siempre que la fecha de presentación o prioridad sea anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que estuviese examinando.

² <http://www.google.ch/patents/US20130150291>

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

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

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 D5⁴ divulga un análogo de insulina que tiene un título de insulina reducido y una afinidad de unión del receptor de insulina reducida en comparación con la forma natural con el fin de incrementar la vida media de la insulina en sangre, un conjugado que se prepara enlazando el análogo de insulina y un portador, una formulación de acción prolongada que incluye el conjugado, y un procedimiento para preparar el conjugado (Resumen).

El documento D6⁵ divulga la síntesis de seis análogos de insulina en los cuales la Tirosina A14 ha sido sustituida por una variedad de residuos de aminoácidos (Pág. 571, Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un análogo de insulina, el cual incluye la cadena A de la SEQ ID NO: 37 representada por la Fórmula 1, mostrada a continuación, y la cadena B de la SEQ ID NO: 38 representada por la Fórmula 2, mostrada a continuación: (...)”* (Radicado N°. NC2016/0000531 del 11 de enero de 2018).

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

Características esenciales	D5
Un análogo de insulina el cual incluye:	Un análogo de insulina que se selecciona de: (Pág. 51, Rev. 4)
la cadena A de la SEQ ID NO: 37 representada por la Fórmula 1, Xaa1-Xaa2-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Xaa3-Gln-Leu-Glu-Asn-Xaa4-Cys-Asn (SEQ ID NO: 37), en donde, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es ácido glutámico o asparagina y Xaa4 es tirosina	Un grupo constituido por las SECs ID Nos. 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 (Pág. 51, Rev. 4)
y la cadena B de la SEQ ID NO: 38 representada por la Fórmula 2: Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Xaa5-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38), en donde Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina.	

Las características esenciales del análogo de insulina de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D5, el cual enseña, un análogo de insulina que se selecciona del grupo constituido por las SECs ID Nos. 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 (Pág. 51, Rev. 4), en donde dichas secuencias son 100% idénticas a cada una de las respectivas SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 de la solicitud como se relaciona en la Tabla 1, particularmente las SEQ ID NO: 34 y SEQ ID NO: 36 del documento D1 presentan un residuo de aminoácido en la posición 14 de

4 <http://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=636531791163730984>

5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1360216>

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

la cadena A, el cual difiere del aminoácido natural Tirosina (Y) en Acido Glutámico (E) o Asparagina (N) según se resalta en los Alineamientos 1 y 2.

Tabla 1: Relación entre las Secuencias para los análogos de Insulina del documento D5 y los Análogos de Insulina de la Solicitud.

Secuencia Documento D5	Secuencia Solicitud	Identidad (%)
WO2014133324_20	SEQ_ID_NO_20	100%
WO2014133324_22	SEQ_ID_NO_22	100%
WO2014133324_24	SEQ_ID_NO_24	100%
WO2014133324_26	SEQ_ID_NO_26	100%
WO2014133324_28	SEQ_ID_NO_28	100%
WO2014133324_30	SEQ_ID_NO_30	100%
WO2014133324_32	SEQ_ID_NO_32	100%

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_34      FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
WO2014133324_34  FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
*****

SEQ_ID_NO_34      SLQKRGIVEQCCTSICSLQLENYCN
WO2014133324_34  SLQKRGIVEQCCTSICSLQLENYCN
*****
```

Figura 1: Alineamiento entre las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 34 del documento D1 (WO2014133324_34) y la SEQ ID NO: 34 de la solicitud, se resaltan en negrilla las cadenas A y B de la insulina, así como en amarillo el aminoácido (E) en posición A14.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_36      FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
WO2014133324_36  FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
*****

SEQ_ID_NO_36      SLQKRGIVEQCCTSICSLNLENYCN
WO2014133324_36  SLQKRGIVEQCCTSICSLNLENYCN
*****
```

Figura 2: Alineamiento entre las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 36 del documento D1 (WO2014133324_36) y la SEQ ID NO: 34 de la solicitud, se resaltan en negrilla las cadenas A y B de la insulina, así como en amarillo el aminoácido (N) en posición A14.

Adicionalmente el documento D5 enseña:

- el vector de expresión para cada análogo de insulina que comprende el ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos del análogo de insulina bajo el control del promotor T7 (Pág. 33, Párr. [5-10]);
- conjugados de un análogos de insulina que comprenden: (i) Un análogo de insulina seleccionado del grupo constituido por las SECs ID Nos. 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36, (ii) un dominio Fc de inmunoglobulina, (iii) un conector peptídico, o polietilenglicol, polipropileno, etilenglicol-polipropileno, co-polimeros de glicol, polioli-polioxetilado, alcohol polivinilico, polisacáridos dextrano, polivinil éter, éter, polímeros biodegradables, polímeros lipídicos, ácidos quitinosos, ácido hialurónico, y en donde el conector está conectado de manera no peptídica al análogo de insulina (Pág. 51, Rev. 8),

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

- métodos para la preparación de dichos conjugados que comprendan los análogos de insulina unidos a regiones Fc de inmunoglobulina o a Polietilenglicol (PEG) (Pág. 40 y 41, Ej.8), y
- una formulación de insulina de acción prolongada que tiene duración *in vivo* y estabilidad mejorada que comprende dichos conjugados de análogos de insulina (Pág. 54, Rev. 22).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D5.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 y 13 a 16 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: *“Un conjugado, caracterizado porque se une un material biocompatible capaz de prolongar la vida media a un análogo de insulina; en donde (...)”* (Radicado N°. NC2016/0000531 del 11 de enero de 2018).

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

Características esenciales	D1	D6
Un conjugado que comprende:	Una proteína de fusión que comprende (Pág. 1, Párr. [0012])	Seis análogos de insulina (Pág. 575, Col. Der. Líneas 5 y 6)
Un análogo de insulina que incluye: la cadena A: Xaa1-Xaa2-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Xaa3-Gln-Leu- Glu-Asn-Xaa4-Cys-Asn (SEQ ID NO: 37), en donde: Xaa1 es glicina o alanina, Xaa2 es isoleucina o alanina, Xaa3 es tirosina, ácido glutámico o asparagina, y Xaa4 es tirosina o alanina; y una cadena B: Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Xaa5-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38), en donde: Xaa5 es glicina o alanina, Xaa6 es glicina o alanina, Xaa7 es fenilalanina o alanina, y Xaa8 es fenilalanina o alanina, y en donde el péptido de cadena A (SEQ ID NO: 39) y de cadena B (SEQ ID NO: 40) está excluido; y	Una proinsulina que contiene (Pág. 1, Párr. [0012]) 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 que esta comprendido en un conjugado SEQ ID NO: 14 (Pág. 27, Rev. 17)	Para los cuales la posición 14 de la cadena A de la insulina nativa que comprende un residuo de Tyr ha sido sustituida por una variedad de residuos como: Acido glutámico, histidina y lisina (Pág. 575, Col. Der. Líneas 5-11)
un material biocompatible es seleccionado de: polietilenglicol, ácido graso, colesterol, albúmina y un fragmento de la misma, un material de unión a albúmina, un polímero de unidades de repetición de una secuencia de aminoácido particular, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un material de unión a FcRn, tejido conectivo in vivo o un derivado del mismo, un nucleótido, fibronectina, transferrina, sacárido y un polímero:	Fusionada a una secuencia ELP1-120 que consiste en repeticiones de los aminoácidos VPG (Pág. 1, Párr. [0012])	No se menciona

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga una proteína de fusión que comprende (Pág. 1, Párr. [0012]) un análogo de insulina con 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), fusionada a una secuencia ELP1-120 que consiste en repeticiones de los aminoácidos VPG (Pág. 1, Párr. [0012]); en donde dicho análogo de insulina contenido en la SEQ ID NO: 14 es al menos 98% idéntico a los análogos de insulina de las respectivas secuencias SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 de la solicitud que incluyen los residuos variables señalados según se muestra en la Figura 3.

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_34	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
SEQ_ID_NO_36	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
US_2013_0150291_A1_14	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG

SEQ_ID_NO_34	SLQKRGIVEQCCTSI ~~CS~~ LE ~~Q~~ LENYCN-----
SEQ_ID_NO_36	SLQKRGIVEQCCTSI ~~CS~~ LN ~~Q~~ LENYCN-----
US_2013_0150291_A1_14	SLQKRGIVEQCCTSI ~~CS~~ LY ~~Q~~ LENYCNVPGVPGVPGVPGGGVPGAGVPGVPGVPGVPGVPGV

Figura 3: Alineamiento entre la SEQ ID NO: 14 del documento D1 que contiene los péptidos A y B de la insulina modificados subrayados en negrilla y las SEQ ID NO: 34 y 36 de la solicitud.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 5 y la proteína de fusión que comprende el análogo de insulina divulgada en el documento D1 consiste en que para los análogos de insulina que comprendan las sustituciones a Alanina en los residuos Xaa1, Xaa2, Xaa4, Xaa5, Xaa6, Xaa7 y/o Xaa8 del análogo de la solicitud puede comprender un residuo Xaa3 seleccionado de Ácido Glutámico (E) o Asparagina (N).

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, en razón a que las estructuras resultantes señaladas como posibilidades no han sido desarrolladas y evaluadas en la solicitud, ya que únicamente se evalúan los conjugados que comprenden análogos de insulina con las SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36, en donde solamente las estructuras que NO comprenden sustituciones a Alanina en los residuos Xaa1, Xaa2, Xaa4, Xaa5, Xaa6, Xaa7 y Xaa8 esquematizadas en la

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

SEQ ID NO: 34 y 36 comprenden una sustitución en el residuo Xaa3 que es E o N (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 conjugado que comprende un análogo de insulina conocido en D1 para obtener un conjugado que comprende un análogo de insulina alternativo.

Sin embargo, el documento D6 ya menciona seis análogos de insulina mutantes para los cuales la posición 14 de la cadena A de la insulina nativa (equivalente al residuo Xaa3 de la Formula 1 de la solicitud) ha sido sustituida por una variedad de residuos como: Acido glutámico (E), histidina (H) y lisina (K) (Pág. 575, Col. Der. Líneas 5-11).

Adicionalmente el documento D6 menciona como la potencia de unión al receptor para cinco de los seis análogos oscila entre el 40-71% exhibiendo actividad agonista completa (Pág. 575, Col. Der., Líneas 16-21), además de señalar, como la posición 14 de la cadena A de la insulina puede tolerar una amplia latitud de alteraciones estructurales sin modificar su conformación estructural, por lo que una amplia variedad de sustituciones con múltiples aminoácidos no disminuirán su actividad biológica (Pág. 575, Col. Der., Líneas 31-35).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una sustitución de Acido glutámico (E) u otro residuo en la posición 14 de la cadena A de la insulina según lo sugerido en el documento D6, en un conjugado que comprende un análogo de insulina como el SEQ ID NO: 14 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 6 a 12 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 5 a 12 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 5 consiste en: *“Un conjugado, caracterizado porque se une un material biocompatible capaz de prolongar la vida media a un análogo de insulina; en donde (...)”* (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 conjugado que comprende:	Una proteína de fusión que comprende (Pág. 1, Párr. [0012])	No se menciona
Un análogo de insulina que incluye: la cadena A: Xaa1-Xaa2-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Xaa3-Gln-Leu- Glu-Asn-Xaa4-Cys-Asn (SEQ ID NO: 37), en donde: Xaa1 es glicina o alanina, Xaa2 es isoleucina o alanina, Xaa3 es tirosina, ácido glutámico o asparagina, y Xaa4 es tirosina o alanina; y una cadena B: Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Xaa5-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38), en donde: Xaa5 es glicina o alanina, Xaa6 es glicina o alanina, Xaa7 es fenilalanina o alanina, y Xaa8	Una proinsulina que contiene (Pág. 1, Párr. [0012]) 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 que está	Análogos de insulina que comprenden: (Pág. 12979, Fig. 1) 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,

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

es fenilalanina o alanina, y en donde el péptido de cadena A (SEQ ID NO: 39) y de cadena B (SEQ ID NO: 40) está excluido; y	comprendido en un conjugado SEQ ID NO: 14 (Pág. 27, Rev. 17)	B26, A4, A8, A9, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A19 y A21 (Pág. 12978-9, Resumen y Fig. 1).
un material biocompatible es seleccionado de: polietilenglicol, ácido graso, colesterol, albúmina y un fragmento de la misma, un material de unión a albúmina, un polímero de unidades de repetición de una secuencia de aminoácido particular, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un material de unión a FcRn, tejido conectivo in vivo o un derivado del mismo, un nucleótido, fibronectina, transferrina, sacárido y un polímero:	Fusionada a una secuencia ELP1-120 que consiste en repeticiones de los aminoácidos VPG (Pág. 1, Párr. [0012])	No se menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga una proteína de fusión que comprende (Pág. 1, Párr. [0012]) un análogo de insulina con 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), fusionada a una secuencia ELP1-120 que consiste en repeticiones de los aminoácidos VPG (Pág. 1, Párr. [0012]); en donde dicho análogo de insulina contenido en la SEQ ID NO: 14 es al menos 98% idéntico a los análogos de insulina de las respectivas secuencias SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 de la solicitud que incluyen los residuos variables señalados 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      FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
SEQ_ID_NO_28      FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
SEQ_ID_NO_26      FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEG
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-----
```

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

SEQ_ID_NO_28	SLQKRGIVEQCCTSI	CSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_26	SLQKRGIVEQCCTSI	CSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_20	SLQKRAIVEQCCTSI	CSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_22	SLQKRGAVEQCCTSI	CSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_30	SLQKRGIVEQCCTSI	CSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_32	SLQKRGIVEQCCTSI	CSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_34	SLQKRGIVEQCCTSI	CSLYQLENYCN-----
SEQ_ID_NO_36	SLQKRGIVEQCCTSI	CSLYQLENYCN-----
US_2013_0150291_A1_14	SLQKRGIVEQCCTSI	CSLYQLENYCNVPGVGVP
	*****	*****

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 la proteína de fusión que comprende un análogo de insulina divulgada en el documento D1 consiste en que existen posibles mutaciones puntuales en los en los residuos A1 (Xaa1), A2 (Xaa2), A14 (Xaa3), A19 (Xaa4), B8 (Xaa5), B23 (Xaa6), B24 (Xaa7) y/o B28 (Xaa8) para cada análogo de insulina de la reivindicación 5 que se seleccionan 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).

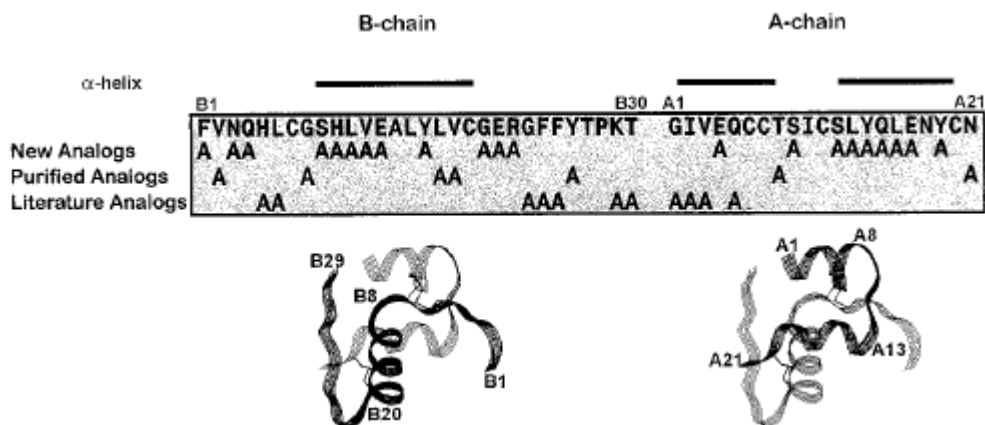
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el análogo de insulina conocido en D1 para obtener una análogo de insulina que presente menor unión al receptor de insulina para aumentar su concentración y tiempo de vida media en sangre.

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 D3 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 reducción en la afinidad al receptor de más de 20 veces con respecto a la secuencia nativa (Pág. 12981, Tabla 1 y Pág. 12982, Col. Izq. Discusión).

El documento D3 refiere también la importancia del empleo de la metodología de mutagénesis con residuos de Alanina como una prueba para demostrar la relevancia de las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos de las cadenas A y B de insulina en la unión al receptor de insulina (Pág. 12981, Col. Der. Discusión).

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531



En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, emplearía la metodología de Escaneo de Alanina para incluir una sustitución de Alanina (A) en la posición 19 de la cadena A de la insulina o una sustitución en alguna de las posiciones evaluadas en las cadenas A y B de los análogos del insulina documento D3, sobre un análogo de insulina como del conjugado SEQ ID NO: 14 del documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 5 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 6 a 12 mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 5 a 12 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	5 a 12	Nivel Inventivo
D3	Art 1*	5 a 12	Nivel inventivo
D5	CO 15227010	1 a 4 y 13 a 16	Novedad
D6	Art 2**	5 a 12	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a la novedad de solicitud

1. El señor solicitante argumenta que es forzoso demostrar que el objeto de la solicitud está comprendido de manera total en el estado de la técnica específicamente en los documentos D1 a D4 ,ya que esto no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio, porque las antiguas reivindicaciones 1 a 4 no son incluidas y la antigua reivindicación 5, que no fue objetada ha sido modificada para que sea independiente, por lo que considera que la objeción de novedad ha sido subsanada.

Se aclara que si bien el capítulo reivindicatorio ha sido modificado para restringir el objeto reivindicado por el solicitante de manera que los péptidos de insulina reivindicados de manera general en las antiguas reivindicaciones 1 a 4 no están

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

incluidos en el nuevo capítulo reivindicatorio, y por lo tanto no dan lugar a la afectación por novedad por alguno de los documentos D1 a D4 señalados en el primer examen; este Despacho encuentra un nuevo documento en trámite ante la oficina nacional, referido en el examen de patentabilidad como D5 (CO15227010), el cual afecta la novedad de la invención como se encuentra descrita, ya que, se refiere a conjugados y análogos de insulina que comprenden secuencias con mutaciones en diversas posiciones de las cadenas A y B específicamente señaladas en las SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36, en donde dichas mutaciones o dichas secuencias presentan una identidad del 100% con las secuencias divulgadas o con los análogos reivindicados en la solicitud, tal y como se evidencia en la Tabla 1 del análisis de Novedad. Por lo anterior, se encuentra que el objeto divulgado en la solicitud ha sido anticipado en su totalidad por las enseñanzas del documento D5 y en consecuencia carece de novedad.

2. El señor solicitante afirma que el análogo de insulina de la nueva reivindicación 1 se caracteriza porque Xaa3 (posición A14) es ácido glutámico (E) o asparagina (N) y por tal razón dicho análogo de insulina no se describe, enseña o sugiere en ninguno de los documentos D1 a D4, siendo la nueva reivindicación 1 novedosa e inventiva en relación con los documentos citados.

Se aclara que si bien los documentos D1 a D4 no enseñan un análogo de insulina que comprenda una sustitución por los aminoácidos E o N en la posición A14 referida por el solicitante como Xaa3, en el estado de la técnica existe un nuevo documento D5 que enseña un análogo de insulina y sus conjugados el cual comprende las SEQ ID NO: 34 y 36, en donde dichas secuencias del documento D5 se refieren a un análogo de insulina que contiene un residuo de ácido Glutámico (E) o Asparagina (N), siendo además dichas secuencias 100% idénticas a las respectivas secuencias SEQ ID NO: 34 y 36 de la solicitud según se evidencia en las Figuras 1 y 2. Por lo tanto se encuentra que el análogo de insulina de la reivindicación 1 y el conjugado de la reivindicación 13, carecen de novedad a la luz de la divulgación del documento D5.

Argumentos con respecto al Nivel Inventivo de la Solicitud.

1. El señor solicitante sostiene que el conjugado de la reivindicación 5 no se describe, enseña o sugiere en ninguno de los documentos D1 a D4, ya que el conjugado reivindicado exhibe una afinidad de unión al receptor de insulina reducida en comparación con la insulina nativa conjugada a Fc y tal efecto no se predice fácilmente en la combinación de cualquiera de los documentos D1 a D4.

Se aclara que si bien no todas las estructuras resultantes de las posibles combinaciones las sustituciones de Alanina en las posiciones denominadas por el solicitante Xaa1, Xaa2, Xaa4, Xaa5, Xaa6, Xaa7 y/o Xaa8 y las sustituciones por E o N en la posición denominada Xaa3 pueden ser anticipadas por alguno de los documentos D1 a D4, el documento D1 revela estructuras de análogos de insulina que son 98,84% idénticas a todas las posibilidades desarrolladas y evaluadas en el capítulo descriptivo que comprenden un residuo Xaa3 de tipo E o N y que se incluyen en las SEQ ID NO: 34 y 36; ahora bien ya que la SEQ ID NO: 14 del documento D1 no sugiere dicha mutación en la posición Xaa3, existe un documento en el estado de la técnica el cual se incluye en el análisis de patentabilidad como D6 que ya sugiere la realización de muchos tipos de sustituciones en la posición A14 para análogos de insulina y particularmente evalúa la sustitución por Acido Glutámico (E), dicho documento

Oficio N° 1320

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

además menciona como es posible obtener una mejor afinidad al receptor de insulina para cinco de las seis sustituciones desarrolladas en dicha posición (incluyendo la sustitución E).

Es importante resaltar que las posibilidades de análogos de insulina contempladas según la formula reivindicada diferentes de la SEQ ID NO: 34 y 36, no han sido desarrolladas o evaluadas por el solicitante y por lo tanto no es posible establecer para las mismas algún efecto técnico asociado. Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, este Despacho concluye que las posibilidades diferentes a las SEQ ID NO: 34 y 36 incluidas en el conjugado de la reivindicación 5, no están sustentadas en la descripción, en tanto que todas las estructuras de conjugados de análogos de insulina de la reivindicación 5 carecen de nivel inventivo a la luz de la combinación de las anterioridades D1 y D6.

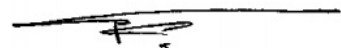
En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si 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)

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Revisado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ.