

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 57571

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 1 de agosto de 2016, con el N° NC2016/0000531, por HANMI PHARM. CO., LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "INSULINA DE ACCIÓN PROLONGADA Y USO DE LA MISMA", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2015/000576 del 20 de enero de 2015.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 776 el 10 de noviembre de 2016, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 1320, notificado el 12 de febrero de 2018, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara(n) respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2016/0000531 el 26 de junio de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presenta(n) nueva(s) reivindicación(es) 1 a 12 que reemplaza(n) la(s) originalmente presentada(s), atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 57571

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

SEXTO: Que en el presente caso la(s) reivindicación(es) 1 a 12 incluida(s) en el radicado bajo el N° NC2016/0000531 del 26 de junio de 2018, no cumple(n) los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema técnico 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 proporciona un conjugado, caracterizado porque se une un material biocompatible capaz de prolongar la vida media a un análogo de insulina; en donde el análogo de insulina 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; y el material biocompatible es un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, o un material de unión a FcRn: [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: (i) 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; (ii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o (iii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.

Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: 23 de julio de 2015.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 57571

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, 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"	24/Septiembre/2015	04/Septiembre/2014

*La fecha de presentación en fase Nacional del documento D5 (24/09/2015) es anterior a la fecha de presentación en fase Nacional de la Solicitud (01/08/2016).

El documento D5² 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).

1. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Según lo dispuesto en el artículo 16 de la Decisión 486: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*.

En el presente caso, el conjugado reclamado en la solicitud no es nuevo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *"un conjugado, caracterizado porque se une un material biocompatible capaz de prolongar la vida media a un análogo de insulina; en donde el análogo de insulina 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*

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



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 57571

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

NO: 38 representada por la Fórmula 2 mostrada a continuación: (...)” (Radicado N°. NC2016/0000531 del 26 de junio de 2018).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el documento D5 que representa el estado de la técnica:

Características esenciales	D5
un conjugado de análogo de insulina, que comprende	Un conjugado de análogo de insulina, que comprende: (Pág. 40, Rev. 5)
un material biocompatible que es un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, o un material de unión a FcRn y	Un material biocompatible de unión a FcRn que corresponde a una región Fc de inmunoglobulina (Pág. 40 y 41, Rev. 5 y 8)
un análogo de insulina que 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: (i) 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; (ii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o (iii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina	Un análogo de insulina que se selecciona de: un grupo constituido por las SECs ID Nos. 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 (Pág. 25 y 51, Tabla 3 y Rev. 4)

Las características esenciales del conjugado de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D5, el cual enseña, un conjugado de análogo de insulina, que comprende: un material biocompatible seleccionado del grupo constituido por polietilenglicol, fragmentos de anticuerpos, materiales de unión a FcRn

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 57571

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

y (Pág. 40, Rev. 5), un análogo de insulina que se selecciona de: un grupo constituido por las SECs ID Nos. 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 (Pág. 25 y 51, Tabla 3 y 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 D5 presentan un residuo de aminoácido en la posición 14 de 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 resalta 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      SLQKRGIVEQCCTSICSLQLENYCN
WO2014133324_36 SLQKRGIVEQCCTSICSLQLENYCN
*****
```



REPÚBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 57571

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

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:

- métodos para la preparación de dichos conjugados que comprenden enlazar o unir los análogos de insulina divulgados en la solicitud a regiones Fc de inmunoglobulina o a Polietilenglicol (PEG) (Pág. 40 y 41, Ej.8).

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

Las reivindicaciones dependientes 2 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 9 consiste en: *“Un conjugado de la Fórmula Química 1 presentada a continuación: [Fórmula Química 1] X-L-F; en donde X es el análogo de insulina que 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 26 de junio de 2018).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 9, y las reveladas en el documento D5 que representa el estado de la técnica:

Características esenciales	D5
Un conjugado de la Fórmula Química 1 presentada a continuación: [Fórmula Química 1] X-L-F;	Un conjugado de análogo de insulina, que comprende: (Pág. 40, Rev. 5)
en donde X es el análogo de insulina que 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)	Un análogo de insulina que se selecciona de: un grupo constituido por las SECs ID Nos. 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 (Pág. 25 y 51, Tabla 3 y Rev. 4)

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 57571

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

[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 donde: (i) 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; (ii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o (iii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38)	
L es un ligando seleccionado del grupo que consiste en polietilen glicol, polipropilen glicol, copolímero de etilen glicol-propilen glicol, poliol polioxietilado, alcoholes de polivinilo, polisacáridos, dextrano, éter de polivinilo, polímeros biodegradables, polímeros lipídicos, quitinas, ácido hialurónico, oligonucleótidos, y una combinación de los mismos, y	Un conector peptídico o conector no peptídico seleccionado del grupo que consiste de: polietilenglicol, propilenglicol, copolímeros de etilenglicol-propilenglicol, polioles polioxietilados, alcoholes polivinílicos, polisacáridos, dextrano, éter etil polivinílico, polímeros biodegradables, polímeros lipídicos, quitinas, ácido hialurónico y combinaciones de los mismos y (Pág. 41, Rev. 8)
F es un material capaz de aumentar la vida media in vivo de un análogo de insulina, en donde el material es un material de unión a FcRn;	Una región Fc de inmunoglobulina (Pág., 41, Rev. 8)

Las características esenciales del conjugado de la reivindicación 9 habían sido divulgadas previamente en el documento D5, el cual enseña, un conjugado de análogo de insulina, que comprende: un análogo de insulina que se selecciona de: un grupo constituido por las SECs ID Nos. 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 (Pág. 25 y 51, Tabla 3 y Rev. 4), un conector peptídico o conector no peptídico seleccionado del grupo que consiste de: polietilenglicol, propilenglicol, copolímeros de etilenglicol-propilenglicol, polioles polioxietilados, alcoholes polivinílicos, polisacáridos, dextrano, éter etil polivinílico, polímeros biodegradables, polímeros lipídicos, quitinas, ácido hialurónico y combinaciones de los mismos y una región Fc de inmunoglobulina (Pág., 41, Rev. 8); en donde las SECs ID Nos. 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36 son 100%

Página 7 de 9

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 57571

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

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 D5 presentan un residuo de aminoácido en la posición 14 de 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.

Adicionalmente el documento D5 enseña:

- 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 9 no es nueva, según lo divulgado en el documento D5.

Las reivindicaciones dependientes 10 a 12 no mencionan alguna característica que haga nuevo al análogo de insulina de la reivindicación 9, por lo cual se considera que no son nuevas

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual con vista en las modificaciones realizadas al nuevo pliego reivindicatorio que no contiene las antiguas reivindicaciones 1 a 4 y en el cual las antiguas reivindicaciones 13 a 16 han sido modificadas de forma tal que ahora incluyen las características técnicas de las antiguas reivindicaciones 5 y 6, es posible determinar que los conjugados y el método de producción cumplen con el requisito de novedad. Se aclara que los conjugados reivindicados en la solicitud no cumplen con el requisito de novedad, de acuerdo a lo expuesto en el análisis de patentabilidad, en razón a que el documento D5 ya se refiere a conjugados que comprenden análogos de insulina unidos a un material biocompatible de tipo anticuerpos o regiones FcRN por medio de enlazadores peptídicos o poliméricos, en donde los análogos de insulina comprenden las mencionadas SEQ ID NO: 30, 32, 34 y 36 las cuales se identifican como 100% idénticas a las respectivas SEQ ID NO: 30, 32, 24 y 36 de la solicitud. Por lo anterior los conjugados reivindicados, los métodos de producción y las formulaciones farmacéuticas que los comprenden no son nuevos a la luz de las enseñanzas del documento D5.

SÉPTIMO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2016/0000531 el 13 de octubre de 2017 solicitó la modificación del título a: “ANÁLOGO DE INSULINA QUE TIENE AFINIDAD DE UNIÓN REDUCIDA AL RECEPTOR DE INSULINA”, la cual no se acepta porque no corresponde con el objeto reivindicado que se identifica como

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 57571

Ref. Expediente N° NC2016/0000531

conjugados de análogos de insulina. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “CONJUGADOS QUE COMPRENDEN ANÁLOGOS DE INSULINA Y MATERIALES BIOCOMPATIBLES”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “CONJUGADOS QUE COMPRENDEN ANÁLOGOS DE INSULINA Y MATERIALES BIOCOMPATIBLES”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a HANMI PHARM. CO., LTD., advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 13 de agosto de 2018



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio