

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 840 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0008870

Señor(a)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, ZEALAND PHARMA A/S
mde@mdelaw.com

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional			
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	Capítulo II X
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2016/055793		
Fecha de Presentación Internacional	17 de marzo de 2016		

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	NC2017/0008870	30 de agosto de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0008870	30 de agosto de 2017
	NC2017/0008870	30 de agosto de 2017
	NC2017/0008870	7 de noviembre de 2017
	NC2017/0008870	30 de agosto de 2017
Dibujos:	NC2017/0008870	30 de agosto de 2017
Listado de Secuencias	NC2017/0008870	30 de Agosto de 2017
Prioridad(es):	EP Número: 15159737.4 Fecha: 18 de marzo de 2015	

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas bajo el radicado NC2017/0012891 del 7 de noviembre de 2017, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el art. 34 de la Decisión 48.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 840 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0008870

4. 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) 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 15 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0008870 del 7 noviembre de 2017).

Título de la solicitud: “Análogos de Amilina” (Rad. N° NC2017/0008870 del 30 de agosto de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de análogos de amilina alternativos que muestren una tendencia reducida a la fibrilación y/o una alta estabilidad química en pH 7 para la elaboración de formulaciones farmacéuticas cerca del pH fisiológico y adicionalmente intervalos más largos entre la dosificación para mejorar el cumplimiento del paciente.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona análogos de amilina y a su uso en el tratamiento o prevención de una variedad de enfermedades, afecciones o trastornos, que incluyen obesidad, ingesta excesiva de alimentos y enfermedades metabólicas asociadas, tales como diabetes. Los análogos presentan deleción de residuos en las posiciones 21 y 22, tienen buena estabilidad física y química, buena solubilidad y una larga duración de acción.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 14/47, C07K 14/575.

5. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud, porque hace referencia a “Análogos de amilina” el cual es general y no limita el alcance de la solicitud, la cual se relaciona con análogos de amilina estables químicamente y que presentan deleción de residuos en las posiciones 21 y 22. Por lo tanto, se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

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

Página 2 de 8



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 840 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0008870

La reivindicación 1 no es clara, porque la referencia a la actividad agonista sobre hAMYR1, hAMRY2 y hAMYR3 no se consideran como características esenciales de los polipéptidos. Se sugiere colocar esta característica en el preámbulo de la reivindicación o eliminar estas referencias de la reivindicación.

Las reivindicaciones 1, 2, 4 a 14 no están sustentadas en la descripción, porque mencionan las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y no se establece que tipo de sal, solvato, grado de solvatación, etc., lo anterior no permite establecer el o los compuestos reclamados, ya que surgen múltiples posibilidades cuyo desarrollo no se evidencia en el capítulo descriptivo. Se sugiere eliminar estas sales y solvatos de las reivindicaciones.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 18 de marzo de 2015 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 20130059770	Polypeptides	07 de marzo de 2013
D2	Moriarty D.F (1999)	Effects of Sequential Proline Substitutions on Amyloid Formation by Human Amylin 20-29	20 de Enero de 1999

El documento D1¹ divulga polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de pramlintide que demuestran solubilidad incrementada y/o estabilidad física, composiciones farmacéuticas que comprenden estos polipéptidos y estos polipéptidos para uso como medicamento (Resumen).

El documento D2² divulga análogos de amilina con modificación de los aminoácidos 20 a 29 en los cuales se evalúa una modificación por prolina y su efecto sobre la estabilidad y agregación con el fin de diseñar análogos con potencial interés terapéutico.

1. <http://appft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&p=1&u=/netahtml/PTO/srchnum.html&r=1&f=G&l=50&d=PG01&s1=20130059770.PG.NR>.

2. Moriarty D.F (1999) Effects of sequential proline substitutions on amyloid formation by human amylin 20-29 Biochemistry. Feb 9;38(6):1811-8. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi981658g>.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 840 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0008870

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un análogo de amilina caracterizado por compuesto que tiene la fórmula: R^1 -Z- R^2 donde R^1 es [19-carboxinonadecanoilo]-isoGlu, R^2 es OH o NHR^3 , en donde R^3 es hidrogeno o alquilo C_{1-3} y Z es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en...” (Radicado N° NC2017/0008870 del 07 de noviembre de 2017).

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

Características esenciales		D1	D2
Un análogo de amilina: Compuesto que tiene la fórmula: R^1 -Z- R^2		Un análogo o derivado de amilina de SEQ NO ID 3 que tiene diferentes modificaciones. (Pág. 49 Párr. 1085; Reivindicaciones)	Amilina y analogos de amilina con modificaciones en los aminoácidos 20 a 29 (Resumen, Fig. 1)
R^1 es [19-carboxinonadecanoilo]-isoGlu		Enlace de tipo isoGlu derivado donde el derivado es del tipo: -HOOC(CH ₂) ₁₆ CO- (19-carboxinonadecanoilo - C20-diacid gamma Glu) (Pág. 13, Tabla 1, compuesto 2; Pág 44 Párr. 0889 ; Pág. 49 Párr. 1106 -1109)	No menciona
R^2 es OH o NHR^3 , en donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}		Lys, Pro o Tyr derivatizado como una amina (Pág. 49 Párr. 1105)	El C terminal esta amidado (Pág. 1812 Figura 1)
Z es una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en ...		Con modificaciones como: (Pág. 49 Párr. 1096-1105; Reivindicaciones)	Amilina Humana natural y modificaciones en Residuos 20 a 29 (Fig. 1)
Xaa ₁	Arg	Ala, Cys, Glu, His, Arg, Ser, Lys	Lys
Xaa ₂	Cys	Cys	Cys
Xaa ₃	Gly, Asn, Pro	Gly, Hys, Arg, Ser, Asn	Asn
Xaa ₄	Thr	Thr	Thr
Xaa ₅	Ala	Ala	Ala
Xaa ₆	Thr	Thr	Thr
Xaa ₇	Cys	Cys	Cys
Xaa ₈	Ala	Ala	Ala
Xaa ₉	Thr	Thr	Thr
Xaa ₁₀	Gln, Glu, Asp	Gln	Gln
Xaa ₁₁	Arg	Arg	Arg
Xaa ₁₂	Leu	Leu	Leu
Xaa ₁₃	Ala	Ala	Ala
Xaa ₁₄	His, Asn, Aad	Glu, Asn	Asn

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 840 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0008870

Xaa15	Phe	Phe	Phe
Xaa16	Leu	Leu	Leu
Xaa17	His, Asn, Lys, Thr, Val, Glu, Gln	His, Arg, Lys, Val	Val
Xaa18	Arg	Arg, Lys, His	His
Xaa19	Ser, Phe, Val	Ser	Ser
Xaa20	Ser	Ser	Ser, Pro
Xaa21	Deletado o Asn (cto 97y 98)	Ala, Lys, Gln, Ser, Asn	Asn, Pro
Xaa22	Deletado o Asn (cto 97y 98)	Glu, Gln, Ser, Thr, Asn	Asn, Pro
Xaa23	Phe	Phe	Phe, Pro
Xaa24	Gly (Me)	Gly	Gly, Pro
Xaa25	Ala	Ala, Pro	Ala, Pro
Xaa26	Ile (Me)	Pro, Arg, Ile	Ile, Pro
Xaa27	Leu	Leu	Leu, Pro
Xaa28	Ser	Pro	Ser
Xaa29	Ser	Pro	Ser
Xaa30	Thr	Thr	Thr
Xaa 31	Glu, Asp	Ser, Glu, Asp, Asn	Asn
Xaa32	Val	Val	Val
Xaa33	Gly	Gly	Gly
Xaa34	Ser	Ser	Ser
Xaa35	Glu, Asn, Ser, Phe, Gly, Asp, Orn, Aad	His, Arg, Lys, Asp, Gln, Glu	Asn
Xaa36	Thr	Thr	Thr
Xaa37	Pro -Hyp - Apr	Pro, Tyr o derivatizado	Tyr

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano al polipéptido análogo de amilina definido en la reivindicación 1, porque este documento divulga polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que son análogos de pramlintide (análogo de amilina) que demuestran solubilidad incrementada y estabilidad física (Resumen, Pág. 49 Párr. 1085; Reivindicaciones).

La diferencia entre los polipéptidos reclamados en la reivindicación 1 y los polipéptidos divulgados en el documento D1, consiste en que en la presente solicitud hace referencia a los análogos con Xaa²¹ y Xaa²²: Deletados o Asn; mientras que el documento en esas posiciones menciona los aminoácidos Glu, Gln, Ser, Thr, Asn.

No se evidencia un efecto técnico mejorado en los análogos de amilina en la presente solicitud con relación en el mencionado en el documento D1 ya que, los péptidos del documento D1 poseen estabilidad física y solubilidad mejorada (Pág. 3. Párr. 0044) mayor de 100µM en pH 4 y pH 7 (Pág. 8 Párr. 0139-0140) de igual forma puentes disulfuro entre dos residuos de cisteína (Cys) en las posiciones 2 y 7 (Pág. 3 Párr.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 840 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0008870

0055) y poseen actividad EC_{50} para receptores de amilina humano en el orden de magnitud pM (picomolar) (Tablas 9 -11) y presenta una estabilidad de más de 25 horas en cuanto al ensayo de fibrilogenesis (Pág. 2 Párr. 0019 – Pág. 23, Párr. 0351, Tablas 5-9.) y divulga que la estabilidad física y el aumento de solubilidad está relacionada con la presencia del residuo de prolina en la posición 37 (Pág. 2, Párr. 0014). Adicionalmente, el documento D1 muestra que los análogos de amilina con una modificación de los aminoácidos en la posición 21 y 22 de Asn por Ser, Gln o Lys presentan propiedades de estabilidad, solubilidad mejoradas y una menor formación de agregados (solubilidad $>200\mu M$, $EC_{50} <90pM$, Agregación después de 45h) (Pág. 31, Tabla 9, Compuestos 170, 168, 136 y 130).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Proporcionar análogos de amilina alternativos con estabilidad física y química, buena solubilidad y una larga duración de acción.

Sin embargo, el documento D2 divulga que la región correspondiente a los residuos 20-29 de la amilina y análogos de la misma, es responsable de las propiedades de agregación de la amilina (Pág 1812. Col 2, Lin 9-12) y muestra 10 variantes de las secuencias de amilina en los aminoácidos 20 a 29 (análogos). Tres de estos cinco reemplazos involucran una prolina, un residuo que se espera que interrumpa la estructura ordenada que se encuentra en el amiloide y parece relacionarse con el comportamiento de agregación de la amilina y sus análogos. Se observa que las modificaciones en la posición 22 tiene un efecto claro en la disminución de la agregación o formación de gel (Pág. 1814, Tabla 3, Col. 2, Lin. 53; Pág. 1817, Col. 1, Lin. 19-21) y sugiere estudios posteriores de dicha posición, e indica que estas variaciones pueden ser una estrategia para inhibir la agregación en análogos con potencial interés terapéutico (Pág. 1817, Col. 1, Lin. 27-29).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a realizar modificaciones en los análogos de amilina divulgados en D1 con los estudios realizados por el documento D2 principalmente en la región que involucra los aminoácidos de las posiciones 21 y 22 y que dichas modificaciones involucren deletar o variar dichos aminoácidos como una estrategia para mejorar las propiedades de estabilidad, solubilidad y tener una menor formación de agregados llegando de esa forma al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-15 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 840 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0008870

8. Conclusión

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

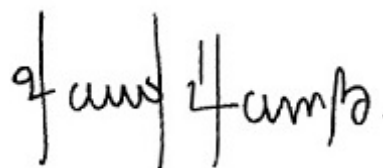
Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 20130059770	1 a 15	Nivel Inventivo
D2	Moriarty D.F (1999)	1 a 15	Nivel Inventivo

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 deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 840 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0008870

