

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

Señores:
MERCK SHARP & DOHME CORP

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “**DÍMEROS DE INSULINA Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS COMO AGONISTAS PARCIALES DEL RECEPTOR DE INSULINA**”
(Radicado N° NC2017/0004976 del 02 de octubre de 2017)

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:	PCT/US2015/061445
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:	19 de noviembre de 2015
PRIORIDADES:	US 62/082.857 21 de noviembre de 2014
	US 62/242.503 16 de octubre de 2015

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones y al resumen radicadas el 02 de octubre de 2017, bajo el número NC2017/0004976, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 21 del radicado N° NC2017/0004976 del 02 de octubre de 2017.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de crear análogos de insulina para disminuir la concentración de glucosa de forma eficaz pero con riesgo inferior de producir hipoglucemia.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos que comprenden dos moléculas de insulina unidas covalentemente para formar un



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

dímero de moléculas de insulina que puede activar el receptor de insulina con potencia tipo insulina normal pero con actividad máxima reducida.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0004976 del 02 de octubre de 2017 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “DÍMEROS DE INSULINA Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS COMO AGONISTAS PARCIALES DEL RECEPTOR DE INSULINA”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- El capítulo reivindicatorio no es conciso puesto que contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten materia, en consecuencia, presentan el mismo alcance. Se sugiere al solicitante definir en una única reivindicación independiente todas y cada una las características esenciales de la invención teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo y haciendo una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.
- Las reivindicaciones independientes 1 y 7 no son claras ya que no definen la estructura de los heterodímeros de insulina ni los polipéptidos A y B que conforman dichos heterodímeros, tampoco se establece cual es el “resto de unión”, los “sustituyentes” ni las posiciones en las cuales están unidos. Se recuerda al solicitante que proteínas, péptidos, etc., deben ser caracterizados mediante su SEQ ID NO específica o una razonable generalización de secuencias y así mismo se deben definir las estructuras químicas que corresponden al resto de unión, sustituyentes, etc.
- Las reivindicaciones 1, 7, 13 y 18 no son claras porque contiene los términos “al menos”, “opcionalmente” los cuales no son limitativos, porque hacen opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.
- Las reivindicaciones 3 y 9 no son claras porque la expresión “*un resto de unión que une covalentemente*” se refiere a la función de dicho resto de unión y no



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

es una característica que defina el estructuralmente el mismo. Así mismo, en las reivindicaciones no se definen en qué posición de la estructura de los heterodímeros se encuentra enlazado dicho “resto de unión”. Se sugiere definir estructuralmente mediante la SEQ ID NO y mediante la estructura química tanto los heterodímeros como el resto de unión.

- Las reivindicaciones 4, 5, 10, 11, 14, 15, 19 y 20 no son concisas porque reclaman como sustituyente y/o resto de unión compuestos con: *“fórmula general RC(O), donde R puede ser R'CH₂, R'NH, R'O y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, polietilenglicol (PEG) y un sacárido”, “acetilo, fenilacetilo, carbamoilo, isobutilo, metoxiacetilo, glicina, aminoetilglucosa (AEG), AEG-C6, PEG1, PEG2, N-dimetilo, y alcoxicarbonilo”, “cadena de hidrocarburo C1-C20 bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno están remplazadas opcional e independientemente por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, C(O)O-, OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, -S(O)2-, -N(R)SO2-, SO2N(R)-, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, en el que cada aparición de R comprende independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, un resto acilo, resto arilalquilo, resto alifático, resto arilo, resto heteroarilo, o resto heteroalifático y poli(etilenglicol) (PEG)”*, y *“un alquildioilo, -C(O)(CH₂)_nC(O)-, en el que n = 0-4, un resto acilo, -C(O)RC(O)-, en el que R es cadena de alquilo, cadena de poli(etilenglicol) (PEG), cadena que contiene amida, cadena que contiene triazol(es), resto que contiene ciclooctino, una cadena de acilo sustituida, o una cadena de poli(etilenglicol) (PEG)”* respectivamente, los cuales corresponden a géneros funcionales y no se establece el número de átomos de dichas cadenas ni la posición del grupo funcional, es decir, presenta múltiples posibilidades no probadas en el capítulo descriptivo. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.
- Las reivindicaciones independientes 7 y 18 no son claras porque reclaman en una misma reivindicación cuatro tipos de análogo de insulina o dímeros de insulina con características estructurales diferentes, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que busca proteger.
- La reivindicación 18 hace referencia a un dímero de insulina, y no establece la estructura general, tamaño del dímero o número de aminoácidos o las SEQ ID NO que lo conforman. De la misma forma la reivindicación reclama un dímero de insulina que comprende un enlazador, y dicho enlazador está definido



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

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

mediante números arbitrarios establecidos por el solicitante. Y tal como está definida la reivindicación no se puede establecer cual es dímero, los polipéptidos que lo conforman, ni el enlazador pues no se establecen ni su estructura ni sus características. Por lo cual no se puede definir o diferenciar del estado de la técnica. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes y definir su estructura, sus polinucleótidos y los enlazadores de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo con sus respectivas estructuras.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486)

- En los ejemplos 4 a 12, no es clara la descripción cuando se hace referencia a los análogos de insulina puesto que no se establece la secuencia SEQ ID NO base con la cual se parte para la síntesis de dichos análogos, lo anterior no permite determinar la estructura específica de los compuestos sintetizados. Se sugiere definir las secuencias de los compuestos de partida de tal forma que se pueda determinar inequívocamente la estructura específica de los compuestos sintetizados. Es importante, señalar que las modificaciones no deberán ampliar el alcance de la materia divulgada inicialmente.

4. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es agonista parcial del receptor de insulina de fórmula D1-L-D2 y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2014102451, US20020160938 y WO0050456. Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un agonista parcial del receptor de insulina de fórmula general D1-L-D2 donde D1 y D2 son heterodímeros de insulina con cadenas de A y B unidas por enlaces disulfuro y donde D1 y D2 están unidos por un enlazador (L) que se une covalentemente y donde las cadenas A y B pueden tener un sustituyente en el extremo amino terminal (Reivindicaciones 1 a 17)

Grupo inventivo 2: Dímeros de insulina que comprenden uno o más enlazadores que se unen a los residuos de Lys B28 o B29 que pueden estar o no conjugados con un sustituyente (reivindicación 18 opciones 1 y 2, 19 a 21)



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

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

Grupo inventivo 3: Dímeros de insulina que comprenden uno o más enlazadores que se unen a los residuos de Lys B28 o B29 que pueden estar o no conjugados con un sustituyente que adicionalmente tienen un enlazador de puente de estructura $C\equiv R\equiv C$ (reivindicación 18 opción 3, 19 a 21)

Grupo inventivo 4: Dímeros de insulina que comprenden uno o más enlazadores que se unen a los residuos de Lys B28 o B29 que pueden estar o no conjugados con un sustituyente que adicionalmente tienen un enlazador de puente de estructura $N3\equiv R\equiv N3$ (reivindicación 18 opción 4, 19 a 21)

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de noviembre de 2014, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014/052451	"Insulin analog dimers"	04 de abril de 2014
D2	US2002/0160938	"Covalently Bridged Insulin Dimers"	31 de octubre de 2002

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

El documento D1¹ divulga dímeros de análogos de insulina que tienen una actividad agonista del receptor de insulina basada en secuencias de polipéptidos de insulina, un sitio de dimerización y un enlazador de dimerización que conecta los dos polipéptidos de insulina. Donde el primer y segundo polipéptido de insulina son independientemente un análogo de insulina de dos cadenas y los polipéptidos de insulina entre sí a través de un B29-B29', B1-C8, B1-B1 o un enlace C8-C8. (Resumen).

El documento D2² divulga un análogo de insulina que comprende una insulina o equivalente funcional de la misma unido covalentemente al grupo molecular colgante en el que el complejo activo es un complejo de insulina (Resumen)

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende: un primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y un segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina incluyendo cada heterodímero un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios; en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina están unidos covalentemente juntos a través de un resto de unión que conecta la cadena lateral de un aminoácido en o cerca del extremo carboxi terminal de los dos polipéptidos respectivos de cadena B; y en el que el extremo amino terminal de al menos uno de los polipéptidos de cadena A y los polipéptidos de cadena B está unido covalentemente a un sustituyente, con la condición de que el resto de unión no incluya un enlace disulfuro”.* (Radicado N° NC2017/0004976 del 2 de octubre de 2017).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
“Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende:	Un dímero análogo de insulina

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2014052451A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20140403&DB=&locale=en_EP

²<https://patentimages.storage.googleapis.com/5f/a9/48/ed18643344ce54/US20020160938A1.pdf>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

un primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y un segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina incluyendo cada heterodímero un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina están unidos covalentemente juntos a través de un resto de unión que conecta la cadena lateral de un aminoácido en o cerca del extremo carboxi terminal de los dos polipéptidos respectivos de cadena B y en el que el extremo amino terminal de al menos uno de los polipéptidos de cadena A y los polipéptidos de cadena B está unido covalentemente a un sustituyente, con la condición de que el resto de unión no incluya un enlace disulfuro	Un primer polipéptido o análogo de insulina y un segundo polipéptido o análogo de insulina, comprendiendo cada uno un primer y segundo conjunto de una cadena A, una cadena B y un resto de enlace, en la que dicha primera cadena A y primera cadena B están unidas entre sí a través de enlaces disulfuro entre cadenas, en el que para cada conjunto de la cadena A, la cadena B y el resto de enlace, un primer extremo de dicho resto de enlace se une covalentemente al extremo carboxi de la cadena B y un segundo extremo de dicho resto de enlace se une covalentemente al extremo amino de la cadena A. Además, en donde el primer y segundo polipéptidos de insulina están unidos entre sí a través de un PEG o un enlazador de dimerización que une covalentemente la cadena lateral de una lisina del resto de enlace de los respectivos polipéptidos de insulina primero y segundo (Pág. 25, Ln 22-30; Pág. 26, Ln. 17-25; Pág. 27, Ln 1-3; Reivindicación 1). En el que el extremo amino terminal del péptido B contiene una pre-secuencia, una amina o un grupo carbamoilo unida a la lisina de la posición B1. (Pág.129, Ln. 19-30, Ejemplo #55, Figura 22F)
---	---

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del análogo de insulina de la reivindicación 1 no son nuevas porque ya habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual menciona dímeros análogos de insulina que contiene un primer análogo de insulina y un segundo análogo de insulina, en donde cada uno de dichos análogos tienen una cadena A, una cadena B, las cuales están unidas entre sí a través de enlaces disulfuro. Así mismo, que las cadenas A y B de cada análogo están unidas a través de un resto de enlace el cual el primer extremo se une covalentemente al extremo carboxi de la cadena B y un segundo extremo de dicho resto de enlace se une covalentemente al extremo amino de la cadena A. (Pág. 25, Ln 22-30; Reivindicación 1). Además, que el primer y segundo análogos de insulina están unidos entre sí covalentemente a través de un PEG o un enlazador de dimerización (Pág. 26, Ln. 17-25; Pág. 27, Ln 1-3; Reivindicación 1). De la misma forma, el documento 1 divulga en uno de sus ejemplos o realizaciones preferidas que el extremo amino terminal del péptido B contiene está unido a un sustituyente que corresponde a una amida, carbamoilo o una pre-secuencia unida a la lisina de la posición B1. (Pág.129, Ln 19-30, Ejemplo #55, molécula MIU-90, Figura 22F).



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

La reivindicación dependiente 2 hace referencia a que *“el agonista parcial del receptor de insulina comprende un primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina son iguales o en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina son diferentes”* y dichas características ya habían sido divulgadas en D1, el cual relata que los dos dímeros o análogos de insulina pueden ser iguales o diferentes (Pág. 22, Lin 26 -31; Pág. 26, Lin 15-18).

Así, las reivindicaciones dependientes 2, 4, 5 y 6 que hacen referencia a la estructura del resto de unión, los sustituyentes y composiciones, que ya se encuentran divulgadas en el documento D1, por lo tanto se considera que no son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en: *“Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende: un primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y un segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina (...)”*(Radicado N° NC2017/0004976 del 2 de octubre de 2017).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
“Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende:	Análogos de insulina
Un primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y un segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina incluyendo cada heterodímero un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina están unidos covalentemente juntos a través de un resto de unión que conecta la cadena lateral de un aminoácido en o cerca del extremo carboxi terminal de los dos polipéptidos respectivos de cadena B y en el que el extremo amino terminal de al menos uno de los polipéptidos de cadena A y los polipéptidos de cadena B está unido covalentemente a un sustituyente, con la condición de que el resto de unión no incluya un enlace disulfuro	Un primer polipéptido o análogo de insulina y un segundo polipéptido o análogo de insulina, comprendiendo cada uno un primer y segundo conjunto de una cadena A, una cadena B y un enlazador, en la que dicha primera cadena A y primera cadena B están unidas entre sí a través de enlaces disulfuro entre cadenas mediante residuos de cisteína, en el que para cada conjunto de la cadena A, la cadena B y el resto de enlace, un primer extremo de dicho resto de enlace se une covalentemente al extremo de la cadena B y un segundo extremo de dicho resto de enlace se une covalentemente al extremo amino de la cadena A. Además, en donde el primer y segundo polipéptidos de insulina están unidos entre sí a través de un enlazador de dimerización de estructura -NH-C(O)-(CRR')n-C(O)-NH que une covalentemente. (Pág. 2, Compuesto de fórmula I; Reivindicación 2,3). En el que el extremo del péptido B se presenta un sustituyente X que puede ser un grupo alquil, aril, aminoácido o derivado (Pág.3, párr. 008; Reivindicaciones 1-3)



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del análogo de insulina de la reivindicación 1 no son nuevas porque ya habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual menciona dímeros análogos de insulina que contiene un primer análogo de insulina y un segundo análogo de insulina, en donde cada uno de dichos análogos tienen una cadena A, una cadena B, las cuales están unidas entre sí a través de enlaces disulfuro en los residuos de cisteína. Así mismo, que las cadenas A y B de cada análogo están unidas a través de un enlazador de estructura -NH-C(O)-(CRR)_n-C(O)-NH que une covalentemente. (Pág. 2, Compuesto de fórmula I; Reivindicación 2,3), y que el extremo amino terminal del péptido B contiene está unido a un sustituyente X que puede ser un grupo alquil, aril, aminoácido o derivado (Pág.3, párr. 008; Reivindicaciones 1-3).

La reivindicación 7 consiste en: *“Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende la fórmula D¹-L-D² en la que D¹ y D² son cada uno independientemente un polipéptido de insulina o análogo de insulina, en la que cada polipéptido de insulina es un heterodímero que comprende un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios; L es un resto de unión en el que un extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del grupo carboxilo de D1 y el otro extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del extremo carboxilo de D2 con la condición de que L no incluya un enlace disulfuro; y en el que el primero y segundo polipéptidos de insulina o análogo de insulina incluyen un sustituyente unido al extremo amino terminal del polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B (...)”* (Radicado N° NC2017/0004976 del 2 de octubre de 2017)

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
“Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende:	Un dímero análogo de insulina
un primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y un segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina incluyendo cada heterodímero un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios; en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina están unidos covalentemente juntos a través de un resto de unión que conecta la cadena lateral de un aminoácido en o cerca del extremo carboxi	Un primer polipéptido o análogo de insulina y un segundo polipéptido o análogo de insulina, comprendiendo cada uno un primer y segundo conjunto de una cadena A, una cadena B y un resto de enlace, en la que dicha primera cadena A y primera cadena B están unidas entre sí a través de enlaces disulfuro entre cadenas, en el que para cada conjunto de la cadena A, la cadena B y el resto de enlace, un primer extremo de dicho resto de enlace se une covalentemente al extremo carboxi de la cadena B y un segundo extremo de dicho resto de enlace se une covalentemente al extremo amino de la cadena



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

terminal de los dos polipéptidos respectivos de cadena B; y opcionalmente en el que el extremo amino terminal de al menos uno de los polipéptidos de cadena A y los polipéptidos de cadena B del primer polipéptido de insulina o segundo polipéptido de insulina está unido covalentemente a un sustituyente, con la condición de que (1) el resto de unión no incluya un enlace disulfuro y (2) cuando el extremo amino terminal del polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B no incluye un sustituyente entonces el resto de unión no es un resto oxalilo (C2), un resto suberoilo (C8), o un resto dodecanodioilo (C12)	A. Además, en donde el primer y segundo polipéptidos de insulina están unidos entre sí a través de un PEG o un enlazador de dimerización que une covalentemente la cadena lateral de una lisina del resto de enlace de los respectivos polipéptidos de insulina primero y segundo (Reivindicación 1). Y donde dicho enlazador puede ser enlazador no peptídico de tipo polietilenglicol (PEG) denominado PEG8-X ₆₈ -PEG4 (Pág. 26 Ln 19- 22; Pág. 49, Ln 3-7; reivindicación 1).
---	--

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del análogo de insulina de la reivindicación 7 no son nuevas porque ya habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual menciona análogos de insulina que comprenden: un primer análogo de insulina y un segundo análogo de insulina incluyendo cada análogo un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios; en el que el primero y segundo análogo de insulina están unidos covalentemente juntos a través de un enlazador que conecta la cadena lateral de un aminoácido en o cerca del extremo carboxi terminal de los dos polipéptidos respectivos de cadena B. Además, en donde el primer y segundo polipéptidos de insulina están unidos entre sí a través de un PEG o un enlazador y que opcionalmente puede que el extremo amino terminal del péptido B contiene está unido a un sustituyente que corresponde a una amida, carbamoilo o una pre-secuencia unida a la lisina de la posición B1. (Pág.129, Ln 19-30, Ejemplo #55, molécula MIU-90, Figura 22F). Adicionalmente, el documento D1 menciona que el resto de enlace o resto de unión puede escogerse entre un enlazador no peptídico de tipo polietilen glicol (PEG) de aproximadamente 4 a 20 monómeros (Pág. 26 Ln 19- 22; Pág. 48, Ln 27- 32) o preferiblemente entre 10 y 16 monómeros denominado PEG8-X₆₈-PEG4 (Pág. 49, Ln 3-7; Pág. 36, Ln. 1-4; Reivindicación 1)

Las reivindicaciones dependientes 10, 11, 14, 15, 16 que hacen referencia a la estructura del resto de unión, los sustituyentes, y composiciones no reclaman características nuevas que no sean afectadas por el documento D1 por lo tanto se considera que no son nuevas.

La reivindicación 13 consiste en: *“El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 7, en el que cada polipéptido de cadena A comprende*



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

independientemente la secuencia de aminoácidos GX₂X₃EQCCX₈SICSLYQLX₁₇NX₁₉CX₂₃ (SEQ ID NO: 3) y cada polipéptido de cadena B comprende independientemente la secuencia de aminoácidos X₂₅LCGX₂₉X₃₀LVEALYLVCGERGFX₂₇YTX₃₁X₃₂ (SEQ ID NO: 4) o X₂₂VNQX₂₅X₂₆CGX₂₉X₃₀LVEALYLVCGERGFX₂₇YTX₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅ (SEQ ID NO: 5) en la que X₂ es isoleucina o treonina; X₃ es valina, glicina, o leucina; X₈ es treonina o histidina; X₁₇ es ácido glutámico o glutamina; X₁₉ es tirosina, 4-metoxi-fenilalanina, alanina, o 4-amino fenilalanina; X₂₃ es asparagina o glicina; X₂₂ es fenilalanina y desamino- fenilalanina; X₂₅ es histidina o treonina; X₂₆ es leucina o glicina; X₂₇ es fenilalanina o ácido aspártico; X₂₉ es alanina, glicina, o serina; X₃₀ es histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido homocisteico, o ácido cisteico; X₃₁ es ácido aspártico, prolina, o lisina; X₃₂ es lisina o prolina; X₃₃ es treonina, alanina, o está ausente; X₃₄ es arginina o está ausente; y X₃₅ es arginina o está ausente; con la condición de que al menos uno de X₃₁ o X₃₂ sea lisina". (Radicado N° NC2017/0004976 del 2 de octubre de 2017)

Tabla 4. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
“Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende: Polipéptido de cadena A comprende independientemente la secuencia de aminoácidos GX ₂ X ₃ EQCCX ₈ SICSLYQLX ₁₇ NX ₁₉ CX ₂₃ (SEQ ID NO: 3) Polipéptido de cadena B comprende independientemente la secuencia de aminoácidos X ₂₅ LCGX ₂₉ X ₃₀ LVEALYLVCGERGFX ₂₇ YTX ₃₁ X ₃₂ (SEQ ID NO: 4) o X ₂₂ VNQX ₂₅ X ₂₆ CGX ₂₉ X ₃₀ LVEALYLVCGERGFX ₂₇ YTX ₃₁ X ₃₂ X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ (SEQ ID NO: 5) Donde, X ₂ es isoleucina o treonina; X ₃ es valina, glicina, o leucina; X ₈ es treonina o histidina; X ₁₇ es ácido glutámico o glutamina; X ₁₉ es tirosina, 4-metoxi-fenilalanina, alanina, o 4-amino fenilalanina; X ₂₃ es asparagina o glicina; X ₂₂ es fenilalanina y desamino- fenilalanina; X ₂₅ es histidina o treonina; X ₂₆ es leucina o glicina;	Un dímero análogo de insulina Polipéptido de cadena A que comprende independientemente la secuencia de aminoácidos: GIVEQCCTSICSLYQLENYCN (SEQ ID NO: 1) GIVECCFRSCSDLALLETYCA (SEQ ID NO: 7) (Pág. 51, Ln. 8-11; Pág. 98 Ln. 26, 31) Polipéptido de cadena B comprende independientemente la secuencia de aminoácidos FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT (SEQ ID NO: 2) FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF (SEQ ID NO: 23) (Pág. 51, Ln. 8-11; Pág. 99 Ln. 2-3)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

X₂₇ es fenilalanina o ácido aspártico; X₂₉ es alanina, glicina, o serina; X₃₀ es histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido homocisteico, o ácido cisteico; X₃₁ es ácido aspártico, prolina, o lisina; X₃₂ es lisina o prolina; X₃₃ es treonina, alanina, o está ausente; X₃₄ es arginina o está ausente; y X₃₅ es arginina o está ausente; con la condición de que al menos uno de X₃₁ o X₃₂ sea lisina”	
---	--

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales los polipéptidos de cadena A y polipéptidos de cadena B de los análogos de insulina con secuencias SEQ ID NO 3, SEQ ID NO 4 y SEQ ID NO 5 respectivamente y sus variaciones reclamadas en la reivindicación 13, no son nuevas porque ya habían sido anticipadas en el documento D1, el cual menciona análogos de insulina que tienen las secuencias de aminoácidos para la cadena A escogidas entre SEQ ID NO: 1 (GIVEQCCTSIICSLYQLENYCN) y SEQ ID NO: 7 (GIVECCFRSCSDLALLETYCA) (Pág. 51, Ln. 8-11; Pág. 98 Ln. 26, 31) y secuencias de aminoácidos para la cadena B escogidas entre SEQ ID NO: 2 (FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT), SEQ ID NO: 13 (FVNQHLCGSHLV EALYLVCGENGFFYTPR) y SEQ ID NO: 23 (FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF) (Pág. 43, Ln. 6-8; Pág. 51, Ln. 12, 31-34), y dichas secuencias se encuentran dentro de las variaciones reclamadas en la presente solicitud.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014/052451	1 - 7, 10, 11, 13	Novedad
D2	US2002/0160938	1, 2, 4 y 5	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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.



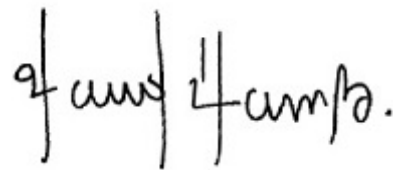
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **2586** de **12 de abril de 2019**

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta 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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2017/0004976	Examen de patentabilidad					
	1°	X	2°	3°	Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2015/061445	Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 19 de noviembre de 2015					
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 21 de noviembre de 2014	Prioridad x			Presentación		
Solicitante MERCK SHARP & DOHME CORP.						
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:						
Art. 14	Art. 15	Art. 20	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	X		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 21
Palabras clave utilizadas	Análogos de insulina Insulin analogue Insulin dimers Insulin dimers analogue
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/62, A61K 38/28, A61K 47/48
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2016/0000531	01-08-2016	-	-	A
ISA -EPO	WO2014/052451	04-04-2014	1-7, 10,11,13	Pág.129, Lin 19-30, Ejemplo #55, molécula MIU-90, Figura 22F ; Pág. 22, Lin 26 -31; Pág. 26, Lin 15-18.	X
	WO00050456	31-08-2000	-	-	A
	C. Deppe et al. (1994)	01-08-1994	-	-	A
USPTO	US 20020160938	31-10-2002	1,2,4 y 5	Pág. 2, Compuesto de fórmula I; Reivindicación 2,3 ; Pág.3, Parr. 008; Reivindicación 1	X
Espacenet	WO2010080609	15-07-2010	-	-	A
	WO2014141165	18-09-2014	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.			Deppe, C., Breiner, M., Brandenburg, D. et al. (1994) Structure-activity relationship of covalently dimerized insulin derivatives: correlation of partial agonist efficacy with cross-linkage at lysine B29. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 350: 213-217		

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2586 de 12 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004976

O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda (18-03- 2019)	
Examinador ANA DELIA PINZON GARCIA	

