

## TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la:  
AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMEN PRELIMINAR

A:  
Simmons & Simmons LLP  
Claude Debussylaan 247  
1082 MC Ámsterdam  
PAÍSES BAJOS

### TCP

#### NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Regla 71.1 del PCT)

Fecha de envío  
(día/mes/año)  
18.09.2024

|                                                               |                                                                        |                                                       |  |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--|
| Referencia del solicitante o agente<br><b>AMS-202324PC</b>    |                                                                        | <b>NOTIFICACIÓN IMPORTANTE</b>                        |  |
| Número de solicitud internacional<br><b>PCT/NL2023/050374</b> | Fecha de presentación internacional (día/mes/año)<br><b>12.07.2023</b> | Fecha de prioridad (día/mes/año)<br><b>12.07.2022</b> |  |
| Solicitante<br><b>Resiliun B.V.</b>                           |                                                                        |                                                       |  |

1. Por la presente, se notifica al solicitante que esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar transmite adjunto el informe preliminar internacional sobre patentabilidad y sus anexos, si los hubiere, establecidos en la solicitud internacional.
2. Se está transmitiendo una copia del informe y sus anexos, si los hubiere, a la Oficina Internacional para su comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Cuando lo requiera cualquiera de las Oficinas elegidas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de los anexos) y transmitirá dicha traducción a esas Oficinas.

#### 4. RECORDATORIO

El solicitante debe entrar en la fase nacional ante cada Oficina elegida realizando ciertos actos (presentando traducciones y pagando las tasas nacionales) dentro de los 30 meses siguientes a la fecha de prioridad (o posteriormente en algunas Oficinas) (Artículo 39(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba proporcionarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, dicha traducción debe contener una traducción de cualquier anexo al informe preliminar internacional sobre patentabilidad. Es responsabilidad del solicitante preparar y proporcionar dicha traducción directamente a cada Oficina elegida en cuestión.

Para más detalles sobre los plazos aplicables y los requisitos de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante del PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) solo sirven a los fines del examen preliminar internacional y que "cualquier Estado

contratante podrá aplicar criterios adicionales o diferentes a los fines de decidir si, en ese Estado, la invención reivindicada es patentable o no” (véase también el Artículo 27(5)). Dichos criterios adicionales pueden referirse, por ejemplo, a excepciones a la patentabilidad, requisitos de divulgación habilitante, claridad y apoyo a las reivindicaciones.

|                                                                                               |                                                         |                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Referencia del solicitante o agente<br>AMS-202324PC                                           | <b>PARA MÁS INFORMACIÓN</b><br>Ver Formato PCT/IPEA/416 |                                  |
| Número de solicitud internacional<br>PCT/NL2023/050374                                        | Fecha de presentación internacional (día/mes/año)       | Fecha de prioridad (día/mes/año) |
| Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o clasificación nacional y CIP<br>INV. A61P3/08 |                                                         |                                  |
| Solicitante<br>Resiliun B.V.                                                                  |                                                         |                                  |

1. Este informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Internacional de Examen Preliminar según el Artículo 35 y transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este INFORME consta de un total de 10 hojas, incluida esta hoja de cubierta.
3. Este informe también está acompañado de ANEXOS, que comprenden:

a. un total de 6 hojas, como sigue:

☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad, a menos que dichas hojas hayan sido sustituidas o canceladas, y cualquier carta adjunta (véanse las Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).

☐ hojas que contienen rectificaciones, cuando esta Autoridad haya decidido no tenerlas en cuenta porque no fueron autorizadas por o notificadas a esta Autoridad en el momento en que esta Autoridad comenzó a elaborar este informe, y cualquier carta adjunta (Reglas 66.4bis, 70.2(e), 70.16 y 91.2).

☐ hojas sustituidas y cualquier carta adjunta, cuando esta Autoridad considere que las hojas sustitutivas contienen una modificación que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como se presentó, o las hojas sustitutivas no iban acompañadas de una carta que indicara la base de las modificaciones en la solicitud tal como se presentó, como se indica en el punto 4 del Recuadro núm. I y el Recuadro Suplementario (véase la Regla 70.16(b)).

b. un archivo electrónico separado que contiene una lista de secuencias (enviado solo a la Oficina Internacional)

4. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

■ Recuadro núm. I Base del informe

☐ Recuadro núm. II Prioridad

☐ Recuadro núm. III No emisión de opinión con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

☐ Recuadro núm. IV Falta de unidad de invención

■ Recuadro núm. V Declaración motivada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva o la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha declaración

■ Recuadro núm. VI Ciertos documentos citados

☐ Recuadro núm. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

■ Recuadro núm. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

|                                     |                                       |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Fecha de presentación de la demanda | Fecha de finalización de este informe |
| 13.05.2024                          | 18.09.2024                            |

#### Recuadro núm. I - Base del informe

1. Con respecto al **idioma**, este informe se basa en:

☒ la solicitud internacional en el idioma en que se presentó

☐ una traducción de la solicitud internacional a , que es el idioma de una traducción proporcionada a los efectos de:

☐ búsqueda internacional (en virtud de las Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

☐ publicación de la solicitud internacional (en virtud de la Regla 12.4(a))

☐ examen preliminar internacional (en virtud de las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a) y (b))

2. Con respecto a los **elementos\*** de la solicitud internacional, este informe se basa en *(las hojas de reemplazo que se han proporcionado a la Oficina receptora en respuesta a una invitación en virtud del Artículo 14 se denominan en este informe "tal como se presentaron originalmente" y no se adjuntan a este informe):*

#### Descripción, Páginas

1-70 tal como se presentó originalmente

#### Reivindicaciones, Números

1-14 presentadas en formato electrónico el 13-05-2024

#### Dibujos, Hojas

1/10-10/10 tal como se presentó originalmente

☒ una lista de secuencias - véase el Recuadro Suplementario relativo a la Lista de Secuencias.

3. ☐ Las modificaciones han dado lugar a la cancelación de:

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figs.

☐ la lista de secuencias (*especifique*):

4. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones adjuntas a este informe y enumeradas a continuación no se hubieran realizado, ya que se considera que van más allá de la divulgación tal como se presentó, o no iban acompañadas de una carta que indicara la base de las modificaciones en la solicitud tal como se presentó, como se indica en el Recuadro Suplementario (Reglas 70.2(c) y (c-bis)):

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.

☐ los dibujos, hojas/figs.

☐ la lista de secuencias (*especifique*):

5. ☐ Este informe se ha establecido:

☐ teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Autoridad en virtud de la Regla 91 (Reglas 66.1(d-bis) y 70.2(e)).

☐ sin tener en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Autoridad en virtud de la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2(e)).

6. ■ Con respecto a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1 *ter* y 70.2(f)):
- Esta Autoridad realizó una búsqueda complementaria el 10.06.2024 (todos los documentos descubiertos se enumeran en el Recuadro Suplementario relativo a la Búsqueda Complementaria).
  - ☐ Se han descubierto documentos adicionales relevantes durante la búsqueda complementaria.
  - ☐ Esta Autoridad no realizó ninguna búsqueda complementaria porque no serviría para ningún propósito útil.
7. ☐ Se ha(n) recibido y tenido en cuenta el(los) informe(s) de búsqueda internacional complementaria(s) de la(s) Autoridad(es) para la elaboración de este informe (Regla 45bis.8(b) y (c)).

*\*Si se aplica el punto 4, algunas o todas esas hojas pueden estar marcadas como "Sustituidas".*

---

**Recuadro núm. V - Declaración motivada en virtud del Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva o la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha declaración**

---

1. Declaración

|                               |                                                   |
|-------------------------------|---------------------------------------------------|
| Novedad (N)                   | Sí: Reivindicaciones<br>No: Reivindicaciones 1-14 |
| Nivel inventivo (NI)          | Sí: Reivindicaciones<br>No: Reivindicaciones 1-14 |
| Aplicabilidad industrial (IA) | Sí: Reivindicaciones 1-14<br>No: Reivindicaciones |

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):

**véase hoja aparte**

---

**Recuadro núm. VI - Ciertos documentos citados**

---

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

**véase hoja aparte**

---

**Recuadro núm. VIII - Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional**

---

Se formulan las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones están totalmente respaldadas por la descripción:

**véase hoja aparte**

---

**Recuadro Suplementario relativo a la Lista de Secuencias**

---

**Continuación del Recuadro I, punto 2:**

1. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de una lista de secuencias:
  - a. ☐ que forma parte de la solicitud internacional tal como se presentó.
  - b. ☒ proporcionada con posterioridad a la fecha de presentación internacional a los efectos de la búsqueda internacional y/o el examen,  
  
☒ acompañada de una declaración en el sentido de que la lista de secuencias no va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como se presentó.
  - c. ☐ proporcionada a esta Autoridad como modificación\* en virtud del Artículo 34 del PCT el (sic)
2. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, este informe se estableció en la medida en que se pudo formar una opinión significativa a la que se refiere el Artículo 33(1) sin una lista de secuencias que cumpliera con la norma ST.26 de la OMPI.
3. Observaciones adicionales:

*\*Si se aplica el punto 4 del Recuadro núm. I, la lista de secuencias, que forma parte de la base del informe, puede estar marcada como "sustituida".*

**Con respecto al punto V**

**Declaración motivada con respecto a la novedad, la actividad inventiva o la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan dicha declaración**

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- |    |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D1 | WO 2011/056447 A2 (CEBIX INC [US]; WAHREN JOHN [SE] ET AL.)<br>12 de mayo de 2011 (2011-05-12)                                                                                                                                                                   |
| D2 | S. Blaise ET AL: "Elastin-Derived Peptides Are New Regulators of Insulin Resistance Development in Mice",<br>Diabetes,<br>vol. 62, no. 11, 6 de agosto de 2013 (2013-08-06), páginas 3807-3816,<br>XP055461109,<br>US<br>ISSN: 0012-1797, DOI: 10.2337/db13-0508 |
| D3 | WO 2017/024285 A2 (XOMA (US) LLC [US])<br>9 de febrero de 2017 (2017-02-09)                                                                                                                                                                                      |
| D4 | US 2015/031633 A1 (HORNEBECK WILLIAM [FR] ET AL)<br>29 de enero de 2015 (2015-01-29)                                                                                                                                                                             |
| D5 | WO 2018/141969 A1 (BIOTEMPT BV [NL])<br>9 de agosto de 2018 (2018-08-09)                                                                                                                                                                                         |
| D6 | WO 2023/059188 A1 (BIOTEMPT BV [NL]; RESILIUN B V [NL])<br>13 de abril de 2023 (2023-04-13)                                                                                                                                                                      |

- 1 La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La OEP, por ejemplo, no reconoce como patentables las reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede admitir reivindicaciones de un producto, en particular sustancias o composiciones para uso en un primer o ulterior tratamiento médico.
- 2 La patentabilidad, en particular la novedad y la actividad inventiva, de las reivindicaciones 1 a 9 se ha evaluado sobre la base de una reivindicación de producto de uso limitado teniendo en cuenta los efectos alegados del compuesto/composición.

#### **Novedad - Artículo 33(2) PCT**

3. Debido al término poco claro “hipoglucemia asociada con hiperinsulinemia en hiperinsulinemia congénita” (véase el punto VIII más adelante), cualquier divulgación en la técnica anterior de los mismos péptidos utilizados para el tratamiento de cualquier hipoglucemia se considerará perjudicial para la novedad de las reivindicaciones.
4. D1 divulga péptidos C para uso en el tratamiento de la hipoglucemia (reivindicaciones 1 y 2), en donde el péptido C comprende el motivo LGGGPG (SEQ ID NO: 1, párrafo 214).
5. El péptido C es “funcionalmente equivalente” a cualquiera de los péptidos definidos en las reivindicaciones.
6. D1 divulga el objeto de las reivindicaciones 1-14.
7. D2 divulga péptidos derivados de elastina que tienen el motivo GXXPG como reguladores de la resistencia a la insulina en ratones (resumen, página 3809, columna derecha, párrafo 1). El péptido utilizado fue VGVAPG (página 3807, columna derecha, párrafo 4), que resultó en hiperglucemia cuando se inyectó en ratones, causada por una reducción de la captación de glucosa en el músculo esquelético (fig. 1, resumen).
8. D2 divulga el objeto de las reivindicaciones 10-12.
9. Sin embargo, D2 no divulga el tratamiento de la hipoglucemia.
10. D3 divulga anticuerpos inhibidores dirigidos al receptor de insulina para uso en el tratamiento de la hipoglucemia causada por hiperinsulinemia (párrafo 2).
11. D3 no parece divulgar un motivo de unión al receptor de elastina.
12. D4 divulga, en general, péptidos que tienen el motivo XGXXPG (reivindicaciones 1, 2), tales como el péptido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 13 (SEQ ID NO: 9), o el péptido bifuncional (reivindicación 8). Los péptidos se utilizan para activar la síntesis de colágeno, para la reparación de tejido dérmico, el tratamiento de cicatrices, llagas o úlceras (reivindicaciones 12-15).
13. D4 divulga el objeto de las reivindicaciones 10-12.
14. D4 no divulga ningún tratamiento de la hipoglucemia.
15. D5 divulga el péptido C (SEQ ID NO: 1) que comprende la secuencia LGGGPG que se incluye en el motivo de unión al receptor de elastina xGxxPG (página 12, líneas 14-25, página 15, líneas 22-27), que se utiliza para tratar enfermedades humanas como la diabetes tipo 1 o tipo 2 (reivindicaciones 1-10). Un péptido comprende la secuencia LGGGPG (SEQ ID NO: 47).

16. D5 divulga el objeto de las reivindicaciones 10-12.
17. D5 no divulga ningún tratamiento de la hipoglucemia.
18. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-14 carecen de novedad.

**Nivel inventivo - Artículo 33(3) PCT**

19. La solicitud no cumple con los requisitos del Artículo 33(3) PCT porque las reivindicaciones 1-14 carecen de actividad inventiva.
20. D1 puede tomarse como la técnica anterior más cercana.
21. No se puede reconocer la actividad inventiva de las reivindicaciones 1-14 que carecen de novedad, ya que no se puede identificar ninguna diferencia técnica con respecto a la técnica anterior citada.
22. Los ejemplos muestran lo siguiente:
23. El ejemplo 1 se refiere a un cribado in silico de proteínas plasmodiales para identificar el motivo de aminoácidos que mejor se ajusta al complejo receptor de elastina humano. El motivo GVAP del péptido VGVAP se encontró repetidamente.
24. El ejemplo 2 se refiere a la síntesis de péptidos de péptidos relevantes destinados al tratamiento de trastornos relacionados con la secreción de insulina.
25. El ejemplo 3 proporciona antecedentes sobre el complejo receptor de elastina.
26. El ejemplo 4 muestra los efectos de tres péptidos de fragmentos de elastina sobre la capacidad de germinación de células endoteliales microvasculares pulmonares humanas cultivadas en un ensayo de angiogénesis in vitro. Se utilizaron los péptidos VGVAPGVGVAPGVGVAPG, QVGQVELGGGPGAGSLQP y GAYPGAPGAYPGAPAGV. Los tres péptidos dieron como resultado un aumento de la longitud del tubo.
27. Ninguno de los ejemplos mostró ningún efecto que pudiera dar lugar a un tratamiento de la hipoglucemia. Un ensayo de angiogénesis no es un modelo aceptado para la hipoglucemia causada por hiperinsulinemia.
28. No se muestran efectos para el número casi ilimitado de péptidos que entran en el alcance de las reivindicaciones.
29. Con base en las características definidas en las reivindicaciones actuales, el problema técnico objetivo que debe resolverse con respecto a la presente invención puede considerarse como el suministro de péptidos para el tratamiento de la hipoglucemia. En ausencia de datos o resultados experimentales que establezcan algún efecto técnico, se considera, sin embargo, que no se ha demostrado que este problema técnico objetivo se haya resuelto en todo el alcance de las reivindicaciones actuales.
30. En el caso de que el problema técnico objetivo se reformule de una manera menos ambiciosa, es decir, que implique el suministro de compuestos alternativos frente a los péptidos del documento D1, el suministro de péptidos alternativos arbitrarios sin que se establezcan efectos técnicos asociados se considera que está dentro de la capacidad del destinatario experto y no se considera que represente una contribución inventiva a la técnica actual. Por lo tanto, surge la falta de actividad inventiva.

31. Además, los efectos de aumento de glucosa de los péptidos que tienen el motivo XGXXPG ya se conocen a partir de D2. Por lo tanto, el experto en la materia prepararía péptidos alternativos que albergan el mismo motivo con una expectativa razonable de éxito y sin recurrir a ninguna habilidad inventiva.

#### **Con respecto al punto VI**

##### **Ciertos documentos citados**

Ciertos documentos publicados

| Número de solicitud<br>Número de patente | Fecha de publicación<br>(día/mes/año) | Fecha de presentación<br>(día/mes/año) | Fecha de prioridad (reivindicación válida)<br>(día/mes/año) |
|------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| WO2023/059188                            | 13.4.2023                             | 5.10.2022                              | 5.20.2021                                                   |

#### **Con respecto al punto VIII**

##### **Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional**

32. La reivindicación 1 carece de claridad y apoyo en la descripción en el sentido del Artículo 6 PCT, porque la expresión "un modulador de la señalización del receptor de insulina-insulina... en donde dicho modulador está provisto de una molécula que porta un motivo de unión al receptor de elastina" es una definición funcional que no define el compuesto que se utilizará en términos de una característica técnica, como una estructura o una secuencia de péptidos, y por lo tanto podría aplicarse a un número infinitamente grande de posibles compuestos, dejando así al experto en la materia en duda en cuanto a qué compuestos entran dentro del alcance de las reivindicaciones. La descripción y los ejemplos dan la impresión de que la invención reivindicada se lleva a cabo de una manera particular, a saber, mediante el uso de péptidos particulares solamente, sin que se prevean medios alternativos. Por lo tanto, el alcance de las reivindicaciones 1 es a la vez poco claro y más amplio de lo justificado por el contenido técnico de la descripción. Por lo tanto, la reivindicación 1 no cumple con los requisitos del Artículo 6 PCT.
33. Además, el experto en la materia no podría llevar a cabo la invención en toda el área reivindicada. Un experto no puede reducir a la práctica el objeto reivindicado, porque los compuestos empleados en las reivindicaciones no son generalmente conocidos, tienen posibilidades estructurales potencialmente ilimitadas y solo se definen funcionalmente como "un modulador de la señalización del receptor de insulina-insulina" o "motivo de unión al receptor de elastina" sin una indicación clara en cuanto a su estructura, de modo que el experto no podría llevar a cabo la invención en toda el área reivindicada sin una carga indebida y sin recurrir a la habilidad inventiva. En consecuencia, la reivindicación 1 no cumple con los requisitos del Artículo 5 PCT.
34. Lo mismo se aplica a las reivindicaciones 2-14 porque estas reivindicaciones no definen con más precisión el compuesto o péptido que se utilizará de una manera que sea clara, esté respaldada o se divulgue suficientemente. En particular, la expresión "funcionalmente equivalente" deja el péptido totalmente indefinido. Por lo tanto, las reivindicaciones 2-14 carecen de cumplimiento con los Artículos 6 y 5 PCT.
35. La expresión "para uso en el tratamiento de un sujeto mamífero que se considera que tiene episodios de hipoglucemia..." en la reivindicación 1 deja indefinida la enfermedad a tratar, lo que hace que la reivindicación sea poco clara. En la actualidad, la reivindicación incluye el tratamiento de cualquier enfermedad indefinida que coincida con la hipoglucemia. Además, la expresión "hipoglucemia *asociada* con hiperinsulinemia" en la reivindicación 1 deja al lector experto en duda en cuanto a qué formas de

hipoglucemia entran dentro del alcance de las reivindicaciones, lo que hace que la reivindicación sea poco clara. El término "asociada" en sí mismo no es claro y no es equivalente a "causada por".

36. Ninguno de los péptidos está definido por números de SEQ ID, lo que hace que el alcance de las reivindicaciones 4-9 sea poco claro en el sentido del Artículo 6 PCT.
37. En la medida en que las reivindicaciones definen péptidos en el contexto del tratamiento de la hipoglucemia y en donde estos últimos efectos técnicos no se han fundamentado en la presente solicitud en la fecha de presentación efectiva de la solicitud, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-9 y 13-14 contraviene las disposiciones del Artículo 5 PCT (suficiencia de la divulgación). En este sentido, no se ha establecido actualmente que los efectos técnicos que se definen en las reivindicaciones sean alcanzables en el contexto de la invención reivindicada. Si bien no es absolutamente necesario que se haya demostrado clínicamente un efecto terapéutico para que una reivindicación de segundo uso médico se considere suficientemente divulgada, el efecto mostrado en la solicitud debe reflejar directa e inequívocamente las aplicaciones terapéuticas que son objeto de las reivindicaciones. Este no es el caso aquí; los ejemplos de la presente solicitud simplemente muestran un efecto angiogénico sin establecer un vínculo con la enfermedad reivindicada.

**Oficina Europea de Patentes**  
80298 Múnich

13 de mayo de 2024

Solicitud internacional de patente núm.: PCT/NL2023/050374 publicada como WO 2024/014953  
Biotempt B.V.

*TRATAMIENTO DE AFECCIONES CON HIPOGLUCEMIA ASOCIADA A HIPERINSULINEMIA*

Nuestra referencia: AMS-202324PC JRE/XHU/XHU

1. Esta carta acompaña una solicitud de examen preliminar internacional en el caso anterior en virtud del Capítulo II del PCT. Como se indica en la hoja de tasas adjunta, se solicita que la tasa de examen internacional y la tasa de tramitación se carguen en la cuenta de depósito número 28090458, a nombre de Simmons & Simmons Intellectual Property LLP. Si se especifican importes incorrectos en la hoja de tasas, sírvase deducir los importes correctos.

#### **Modificaciones en virtud del Artículo 34 del PCT**

2. En respuesta al dictamen escrito que acompaña al informe de búsqueda internacional enviado por correo el 4 de octubre de 2023, se solicita al examinador que sustituya el conjunto de reivindicaciones que figuran actualmente en el expediente por el conjunto de reivindicaciones modificadas adjunto. Se solicita que el examen preliminar internacional se lleve a cabo sobre la base de las reivindicaciones modificadas que se presentan en este documento.
3. La base de las modificaciones presentadas en este documento se explica con más detalle a continuación.
4. La anterior reivindicación 1 se ha modificado para incorporar la característica de la reivindicación 4 de la solicitud PCT tal como se presentó. También se ha modificado para especificar la hiperinsulinemia congénita, con base en la divulgación de la página 1, líneas 13-14 de la solicitud PCT tal como se presentó.
5. La anterior reivindicación 4 se ha eliminado. Las anteriores reivindicaciones 5 a 15 se han vuelto a numerar como reivindicaciones modificadas 4 a 14, y sus dependencias se han actualizado en consecuencia.
6. Las anteriores reivindicaciones 7 y 8, ahora renumeradas como reivindicaciones modificadas 6 y 7, también se han modificado para especificar que las letras minúsculas indican aminoácidos D y las letras mayúsculas indican aminoácidos L, con la notable excepción de la glicina, en donde tanto g como G indican el aminoácido glicina, con el fin de mejorar la claridad. La base para esto se puede encontrar, por ejemplo, en la página 10, líneas 15-17 de la solicitud PCT tal como se presentó.
7. La anterior reivindicación 14, ahora renumerada como reivindicación modificada 13, se ha modificado para que sea coherente con la reivindicación modificada 1.

8. Para evitar dudas, ningún objeto eliminado de las reivindicaciones se abandona por la presente y el solicitante se reserva el derecho de reintroducir dicho objeto, por ejemplo, en las solicitudes de fase nacional o regional derivadas de la presente solicitud PCT.

#### **Respuesta a las objeciones planteadas en el dictamen escrito**

9. Se presentan las siguientes alegaciones en respuesta a las objeciones planteadas en el dictamen escrito que acompaña al informe de búsqueda internacional:

#### **Punto V - Novedad**

10. El solicitante alega respetuosamente que ninguno de los documentos de la técnica anterior citados divulga la presente invención tal como se reivindica, a saber, un péptido C para uso en el tratamiento de la hipoglucemia asociada con hiperinsulinemia en hiperinsulinemia congénita.
11. En particular, D1 divulga el uso de péptido C para reducir el riesgo de hipoglucemia en un paciente con diabetes insulínica dependiente al que se le ha administrado insulina exógena. Sin embargo, no hay divulgación en D1 del uso de un péptido C para reducir el riesgo de hipoglucemia, o para el caso el uso de un péptido funcionalmente equivalente al péptido C, en un sujeto no diabético al que no se le ha administrado insulina exógena, como un sujeto con hiperinsulinemia congénita.
12. D3 divulga un anticuerpo o fragmento de este para uso en un método de tratamiento de la hipoglucemia en hiperinsulinemia congénita. Sin embargo, no hay divulgación en D3 de ningún péptido C o ningún péptido funcionalmente equivalente al péptido C o el uso de este para reducir el riesgo de hipoglucemia en hiperinsulinemia congénita.
13. Como reconoce el examinador en los párrafos 8, 13 y 16 del punto V, ninguno de los documentos D2, D4 y D5 divulga el tratamiento de la hipoglucemia. D6 se publicó después de la fecha de prioridad de la presente solicitud y, por lo tanto, no forma parte de la técnica anterior.
14. Por lo tanto, se alega respetuosamente que la presente invención es novedosa con respecto a la técnica anterior.

#### **Punto V - Actividad inventiva**

15. Se sugiere en los párrafos 18 a 30 del dictamen escrito que la presente invención carece de actividad inventiva con respecto a la técnica anterior. En particular, el examinador opina que "ninguno de los ejemplos muestra ningún efecto que pudiera dar lugar plausiblemente a un tratamiento de la hipoglucemia" (véase el párrafo 26 del punto V del dictamen escrito). El solicitante respetuosamente no está de acuerdo.
16. Se divulga en la presente solicitud que el mecanismo de acción del modulador de la presente invención es crear resistencia a la insulina en pacientes hiperinsulinémicos, reduciendo así la captación de glucosa (mediada por GLUT4) y promoviendo el aumento de los niveles de glucosa en sangre (véase la página 9, líneas 1 a 4 de la descripción). Los ejemplos de la presente solicitud demuestran las actividades angiogénicas de los moduladores de la presente invención. Por ejemplo, el Ejemplo 4 (y la Figura 4) muestra los efectos de tres péptidos de fragmentos de elastina y péptidos GXXP relacionados sobre la germinación de células endoteliales. Se sabe que las actividades angiogénicas tienen un efecto sobre la resistencia a la insulina, que a su vez se utiliza para tratar a los pacientes hiperinsulinémicos.

17. La reivindicación 1, tal como se ha modificado, ahora especifica la hiperinsulinemia congénita y, por lo tanto, D3 puede considerarse la técnica anterior más cercana para la evaluación de la actividad inventiva porque se encuentra en el campo del tratamiento de la hiperinsulinemia congénita. Como ya se ha expuesto anteriormente en el párrafo 12, no hay divulgación en D3 de ningún péptido C o ningún péptido funcionalmente equivalente al péptido C o el uso de este para reducir el riesgo de hipoglucemia en hiperinsulinemia congénita. Tampoco existe tal divulgación en ninguno de los demás documentos citados. El experto en la materia no habría encontrado nada que le impulsara a modificar el método y el producto de D3 en la dirección de la presente invención tal como se reivindica.
18. Por lo tanto, se alega respetuosamente que la presente invención tal como se reivindica es inventiva con respecto a la técnica anterior.

#### **Punto VIII**

19. El solicitante desea retrasar cualquier modificación y/o argumento en respuesta al punto VIII del dictamen escrito hasta las fases nacionales.

#### **Observaciones finales**

20. Se cree que se han abordado todas las objeciones de patentabilidad planteadas y que ahora se puede emitir un informe preliminar internacional sobre patentabilidad positivo.
21. Con el fin de agilizar la tramitación, se ruega al examinador que se ponga en contacto con el abajo firmante por teléfono en caso de que queden objeciones pendientes. En el caso de que el examinador contemple la posibilidad de emitir un dictamen negativo sobre la patentabilidad de la presente solicitud internacional, se solicita que se emita un segundo dictamen escrito en virtud de la Regla 66.4 del PCT que establece la naturaleza de cualquier objeción en una declaración motivada de acuerdo con el procedimiento establecido en el aviso del 31 de agosto de 2011 (DO OEP 10/2011, 532).

Atentamente,

[FIRMA]

Dr. Xingye Huang

Abogado de Patentes Europeo

Anexo: Reivindicaciones modificadas 1 a 14 (con marcas)  
Reivindicaciones modificadas 1 a 14 (limpias)

## REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un modulador de señalización de receptor de insulina-insulina para usarse en el tratamiento de un sujeto mamífero que se considera que tiene episodios de hipoglucemia asociados con hiperinsulinemia en hiperinsulinemia congénita, en donde el modulador se proporciona con una molécula que porta un motivo de unión a receptor de elastina.

2. El modulador para usarse de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho sujeto es un primate o un roedor.

3. El modulador para usarse de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde este modulador es capaz de reducir la translocación inducida por insulina del transportador de glucosa 4 (GLUT4) a la membrana plasmática de una célula de grasa o muscular de este sujeto.

4. El modulador para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el modulador se proporciona con una molécula que porta un motivo de unión a receptor de elastina que es al menos funcionalmente equivalente a un péptido XGXXPG en donde G representa el aminoácido glicina, P prolina y X cualquier aminoácido.

5. El modulador para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el modulador comprende un péptido o peptidomimético que porta un motivo de unión a receptor de elastina que es al menos funcionalmente equivalente a un péptido XGXXPG en donde G representa el aminoácido glicina, P prolina y X cualquier aminoácido.

6. El modulador para usarse de conformidad con la reivindicación 5, en donde el péptido con el motivo se selecciona del grupo de péptidos al menos funcionalmente equivalente a cualquiera de un péptido VGVAPG(n), vGVAPG(n), vGvAPG(n), vGVaPG(n), vGvaPG(n), gpavgv(n) PGAVPG(n), pGvAPG(n), pGVaPG(n), pGvaPG(n), gpvagp(n), LGGGPG(n), IGGGPG(n), gpgggI(n), PGAYPG(n), pGAYPG(n), pGaYPG(n), pGAyPG(n), pGayPG(n) o gpyagp(n), AQGVAPG(n), gpavgqa(n), LQGVAPG(n), gpavgql(n), en donde las letras minúsculas indican D-aminoácidos, en tanto que las letras mayúsculas indican L-aminoácidos, con la excepción de glicina, en donde tanto g como G indican el aminoácido glicina y en donde (n) indica el número de apariciones del motivo y donde (n) varía de 1 a 8, lo que permite direccionar el modulador al receptor de elastina.

7. El modulador para usarse de conformidad con la reivindicación 5, en donde el

péptido con el motivo se selecciona del grupo de péptidos al menos funcionalmente equivalente a cualquiera de un péptido VGVAPG(n), gpavgv(n) PGAVPG(n), gpvagp(n) en donde las letras minúsculas indican D-aminoácidos, en tanto que las letras mayúsculas indican L-aminoácidos, con la notable excepción de glicina, en donde tanto g como G indican el aminoácido glicina y en donde (n) indica la cantidad de apariciones repetidas del motivo y en donde (n) varía de 1 a 8, lo que permite dirigir el modulador al receptor de elastina.

8. El modulador para usarse de conformidad con la reivindicación 5, en donde el péptido con el motivo es al menos funcionalmente equivalente a un péptido VGVAPGVGVAPGVGVAPG, QVGQVELGGGPGAGSLQP o GAYPGAPGAYPGAPAPGV.

9. El modulador para usarse de conformidad con la reivindicación 5, en donde el péptido con el motivo es al menos funcionalmente equivalente a un péptido VGVAPGVGVAPG o AVPGAVPGAVPG.

10. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende el modulador como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, CARACTERIZADA porque se formula para aplicación parenteral.

12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, CARACTERIZADA porque se formula para aplicación oral.

13. Un método para el tratamiento de un sujeto mamífero que se considera que tiene episodios de hipoglucemia asociados con hiperinsulinemia en hiperinsulinemia congénita, CARACTERIZADO porque comprende administrar a este sujeto el modulador como se define de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque el sujeto es un primate o un roedor.