

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Destinatario: COPA Copenhagen Patents Rosenvægets Allé 25 2100 Copenhagen DINAMARCA		PCT NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Regla 71.1 del PCT)	
		Fecha de expedición (<i>día/mes/año</i>) 18.07.2025	
Referencia del expediente del solicitante o del mandatario P1213PC00		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Solicitud internacional No. PCT/EP2024/082514	Fecha de presentación internacional (<i>día/mes/año</i>) 15.11.2024	Fecha de prioridad (<i>día/mes/año</i>) 17.11.2023	
Solicitante Gubra A/S			
1. Por medio de la presente, se notifica al solicitante que esta Administración encargada del examen preliminar internacional transmite adjunto el informe de examen preliminar internacional sobre la patentabilidad y sus anexos, si los hubiere, elaborado respecto de la solicitud internacional. 2. Se transmite una copia del presente informe y sus anexos, si los hubiere, a la Oficina Internacional para su comunicación a todas las oficinas elegidas. 3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción al inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las dichas oficinas. 4. RECORDATORIO Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de traducción y pago de las tasas nacionales) dentro de los 30 meses contados desde la fecha de prioridad (o en un plazo mayor ante algunas Oficinas) (Artículo 39(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301). Cuando deba presentarse una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina elegida, dicha traducción deberá incluir la traducción de los anexos del informe de examen preliminar internacional sobre la patentabilidad. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar dicha traducción directamente ante cada Oficina elegida que corresponda. 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 sobre el Artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven únicamente a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado Contratante podrá aplicar criterios adicionales o diferentes a los efectos de decidir si, en dicho Estado, la invención reivindicada es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Dichos criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con las excepciones a la patentabilidad, los requisitos de divulgación suficiente, la claridad y el respaldo de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen preliminar internacional:

European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk –
Países Bajos
Tel. +31 70 340-2040

Funcionaria autorizada:

Emery, Carole
Tel. +31 70 340-2848

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o agente P2123PC00		PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Ver formulario PCT/IPEA/416																	
Solicitud internacional No. PCT/EP2024/082514	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 15.11.2024	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17.11.2023																	
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o clasificación nacional y CIP INV.C07K14/72																			
Solicitante Gubra A/S																			
1. El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en virtud del Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este informe consta de un total de <u>6</u> hojas, incluida esta portada. 3. Este informe va acompañado asimismo de ANEXOS, que comprenden: a. ☒ un total de <u>8</u> hojas, descritas a continuación: ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que hayan sido modificados y/o hojas que contengan rectificaciones autorizadas por esta Administración, salvo que dichas hojas hayan sido reemplazadas o canceladas, así como las cartas adjuntas correspondientes (ver Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que contengan rectificaciones respecto de las cuales esta Administración haya decidido no tomarlas en consideración por no haber sido autorizadas por esta Administración ni notificadas a ella en el momento en que comenzó a elaborar el presente informe, así como las cartas adjuntas correspondientes (Reglas 66.4bis, 70.2(e), 70.16 y 91.2). ☐ hojas de reemplazo y las cartas adjuntas correspondientes, en los casos en que esta Administración considere que las hojas de reemplazo contienen una modificación que va más allá de la divulgación de la solicitud internacional tal como fue presentada, o en que las hojas de reemplazo no iban acompañadas de una carta indicando el fundamento de las modificaciones en la solicitud tal como fue presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro N.º I y en el Recuadro Suplementario (ver Regla 70.16(b)). b. ☐ Un archivo electrónico independiente que contiene un listado de secuencias (enviado únicamente a la Oficina Internacional)																			
4. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos: <table><tr><td>☒ Recuadro No. I</td><td>Base del informe</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. III</td><td>No formulación de opinión respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. IV</td><td>Falta de unidad de la invención</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. V</td><td>Declaración motivada en virtud del Artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. VI</td><td>Determinados documentos citados</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. VII</td><td>Determinados defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☐ Recuadro No. VIII</td><td>Determinadas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table>				☒ Recuadro No. I	Base del informe	☐ Recuadro No. II	Prioridad	☐ Recuadro No. III	No formulación de opinión respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial	☐ Recuadro No. IV	Falta de unidad de la invención	☐ Recuadro No. V	Declaración motivada en virtud del Artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración	☐ Recuadro No. VI	Determinados documentos citados	☐ Recuadro No. VII	Determinados defectos en la solicitud internacional	☐ Recuadro No. VIII	Determinadas observaciones sobre la solicitud internacional
☒ Recuadro No. I	Base del informe																		
☐ Recuadro No. II	Prioridad																		
☐ Recuadro No. III	No formulación de opinión respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial																		
☐ Recuadro No. IV	Falta de unidad de la invención																		
☐ Recuadro No. V	Declaración motivada en virtud del Artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración																		
☐ Recuadro No. VI	Determinados documentos citados																		
☐ Recuadro No. VII	Determinados defectos en la solicitud internacional																		
☐ Recuadro No. VIII	Determinadas observaciones sobre la solicitud internacional																		

Fecha de presentación de la petición 27.06.2025	Fecha de terminación del presente informe 18.07.2025
Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos Tel. +31 70 340-2040	Funcionaria autorizada: Luo, Xinmei Tel. +49 89 2399-7202

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2024/082514

Recuadro No. I Base del informe

1. En cuanto al **idioma**, este informe se basa en:
☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de una traducción presentada a los efectos de:
☐ la búsqueda internacional (en virtud de las Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
☐ la publicación de la solicitud internacional (en virtud de la Regla 12.4(a))
☐ el examen preliminar internacional (en virtud de las Reglas 55.2(a) y/0 55.3(a) y (b))
2. En cuanto a los **elementos*** de la solicitud internacional, este informe se basa en *(hojas de reemplazo que hayan sido presentadas ante la Oficina receptora en respuesta a una invitación en virtud del Artículo 14 se denominan en este informe “presentadas originalmente” y no se anexan al mismo):*

Descripción, páginas

1-62 Tal como fue presentada originalmente

Listas de secuencias, SEC ID No.

1-262 Tal como fue presentada originalmente

Reivindicaciones, números

1-16 Presentadas con la carta de fecha 27.06.2025

Dibujos, hojas

1/8-8/8 Tal como fue presentada originalmente

☒ un listado de secuencias – ver el Recuadro suplementario relativo al Listado de secuencias

3. ☐ Las modificaciones han resultado en la anulación de:
☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, No.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ el listado de secuencias (*especificar*):
4. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones anexas y enumeradas a continuación no hubieran sido realizadas, dado que se considera que van más allá de la divulgación tal como fue presentada, o no iban acompañadas de una carta que indicara el fundamento de las modificaciones en la solicitud tal como fue presentada, según se indica en el Recuadro Suplementario (Reglas 70.2(c) y (e-bis)):
☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, No.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ el listado de secuencias (*especificar*):

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2024/082514

5. ☐ Este informe se ha establecido
☐ teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración 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 Administración en virtud de la Regla 91 (Reglas 66.4bis(d-bis) y 70.2(e)).
6. ☒ En cuanto a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1ter y 70.2(f))
☒ Esta Administración llevó a cabo una búsqueda complementaria el 03.07.2025 (todos los documentos hallados se enumeran en el Recuadro Suplementario relativo a la Búsqueda Complementaria).
☐ Durante la búsqueda complementaria se han descubierto documentos adicionales pertinentes.
☐ Esta Administración no llevó a cabo una búsqueda complementaria por no ser de utilidad alguna.
7. ☐ El/los informe(s) de búsqueda internacional suplementario(s) de la(s) Administración(es) _____ ha(n) sido recibido(s) y tenido(s) en cuenta en la elaboración del presente informe (Regla 45bis.8(b) y (e)).

* Si el punto 4 es aplicable, algunas o todas esas hojas podrán estar marcadas como "reemplazadas".

Recuadro No. V Declaración motivada en virtud del Artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 1- 16

No: Reivindicaciones

Actividad inventiva (AI)

Sí: Reivindicaciones 1- 16

No: Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (Apl. Ind.)

Sí: Reivindicaciones 1- 16

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Reglas 70.7)

Véase hoja aparte

Recuadro No. VIII Determinadas 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 plenamente respaldadas por la descripción:

Véase hoja aparte

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2024/082514

Recuadro Suplementario relativo al Listado de Secuencias

Continuación del Recuadro No. 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, la presente opinión se ha establecido sobre la base de un listado de secuencias:
 - a. ☒ que forma parte de la solicitud internacional tal como fue presentada.
 - b. ☐ presentado con posterioridad a la fecha de presentación internacional a los efectos de la búsqueda internacional y/o el examen,
 - ☐ Acompañado de una declaración en el sentido de que el listado de secuencias no va más allá de la divulgación de la solicitud internacional tal como fue presentada.
 - c. ☐ presentado ante esta Administración como modificación* en virtud del Artículo 34 del PCT, con fecha _____
2. ☐ Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, el presente informe se estableció en la medida en que fue posible formular una opinión fundada a que se refiere el Artículo 33(1) sin disponer de un listado de secuencias conforme con la Norma ST.26 de la OMPI.
3. Comentarios adicionales:

** Si el punto 4 del Recuadro I es aplicable, el listado de secuencias que forma parte de la base del informe podrá estar marcado como "reemplazado".*

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA APARTE)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2024/082514

En relación con el Recuadro N. V

Declaración motivada respecto a la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo a dicha declaración

Se hace referencia al siguiente documento:

D1 WO 2022/038179 A1 (SANOFI SA [FR]) 24 de febrero de 2022 (2022-02-24) citado en la solicitud

1. La reivindicación 1 vigente se refiere a análogos de UCN-2, en los que X³⁶ y X⁴⁰ han sido seleccionados para mejorar la solubilidad mediante residuos de glutamato, y la lipidación ha quedado limitada a las posiciones X³² o X³³ siendo K. Al mismo tiempo, la reivindicación 1 define numerosas posiciones con degeneraciones, pero contiene una limitación funcional.
2. La materia objeto de las reivindicaciones 1-16 parece ser nueva, dado que el estado de la técnica no divulga análogos de UCN-2 tal como se definen en la reivindicación 1.
3. La materia objeto de las reivindicaciones 1-16 parece implicar actividad inventiva en el sentido del Artículo 33 (3) del PCT.
 - 3.1 D1 se considera el estado de la técnica más próximo y divulga análogos de UCN-2 y sus efectos sobre la presión arterial sistólica, la masa corporal y el contenido de grasa corporal (véanse las reivindicaciones y los ejemplos que contiene).
 - 3.2 La materia objeto de las reivindicaciones 1-16 se refiere a análogos de UCN-2 con residuos de glutamato en las posiciones X³⁶ y X⁴⁰, junto con el residuo de lisina lipidado en la posición X³² o X³³.
 - 3.3 La Tabla 1 de la solicitud muestra que las SEC ID No. 5-7, con estas diferencias, presentaron buena solubilidad sin afectar negativamente a la potencia sobre CRHR2 y aumentaron la selectividad por CRHR2 (hCRHR1-EC₅₀/hCRHR2-EC₅₀ de 4167, 1852 y 2000, respectivamente, frente a 917 del control). Se demuestra que los polipéptidos correspondientes a las SEC ID No. 215, 238, 6 y 16 producen una reducción dependiente de la dosis en el peso corporal y la masa de tejido adiposo, mientras se mantiene la masa de tejido magro (véanse el Ejemplo 10 y la fig. 5); asimismo, se demuestra que poseen las propiedades deseadas (véanse los ejemplos 6-9 y las Tablas 6-14), con valores de hCRHR1-EC₅₀/hCRHR2-EC₅₀ de 5747 y 6329 para las SEC ID No. 215 y 238, respectivamente (véanse la Tabla 5 y valores adicionales en la Tabla 10, también para las SEC ID No. 6 y 16).
 - 3.4 El problema técnico puede considerarse la obtención de análogos de UCN-2 con propiedades mejoradas.
 - 3.5 Dado que el estado de la técnica no ofrece ninguna indicación hacia los polipéptidos reivindicados y que la reivindicación 1 contiene una limitación funcional que establece que la relación hCRHR1-EC₅₀/hCRHR2-EC₅₀ es de al menos 1000, se considera que el problema técnico ha sido resuelto en toda su amplitud de manera no evidente.

En relación con el Recuadro No. VIII

Determinadas observaciones sobre la solicitud internacional

1. En la reivindicación 12, el texto hace referencia a la “Fórmula (I)”, mientras que la fórmula está etiquetada como “Ia”.
2. La descripción contiene numerosas Fórmulas (I), pero estas no son idénticas entre sí.

La Oficina Europea de Patentes
80469 Múnich
Alemania

Nuestra ref.: P2123PC00

Fecha: 27 de junio de 2025

PETICIÓN – CAPÍTULO 2 DEL PCT
Solicitud internacional de patente No. PCT/EP2024/082514

Se solicita a la Oficina Europea de Patentes que lleve a cabo el examen preliminar de conformidad con la PETICIÓN adjunta.

Las tasas oficiales de examen deberán deducirse de nuestra cuenta de depósito en la OEP no. 28030266.

1. Modificaciones

El texto de la reivindicación 1 modificada es el siguiente:

"Un polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende la estructura de la Fórmula (I)

X^1 -V-L-S-L-D-V-P-I-G-L-L-Q-I-L-L- X^{20} - X^{21} -A-R-A-R-A-A-R-E-Q-A- X^{32} - X^{33} -N- X^{35} -E-I- X^{38} -A-E- X^{41} -NH₂ (I)

en donde

X^4 se selecciona entre I, Met o P;

X^{20} se selecciona entre E, A, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T o V;

X^{21} se selecciona entre Q o L; X^{32} se selecciona entre T o K;

X^{33} se selecciona entre T, E, K, V, W, S, P, F, L, I, H, G, Q, A o Aib;

X^{35} se selecciona entre A, E, W, T, S, F, K, L, H, G, Q, D, N, R, Aib, L, I o V;

X^{38} se selecciona entre L o Nle;

X^{41} es V o I;

y en donde solo uno de X^{32} o X^{33} se selecciona como K, y en donde la K está lipídada, opcionalmente a través de un enlazador/espaciador, y en donde además la relación $hCRHR1-EC_{50}/hCRHR2-EC_{50}$ es de al menos 1000."

El fundamento de dicha modificación puede encontrarse en la reivindicación 1tal como fue presentada, en conjunción con la página 6, líneas 3-4, que establece: "Preferiblemente, la relación de subjetividad es superior a la de UCN2 nativa (relación de selectividad de 917; véase Tabla 2). Por tanto, preferiblemente, la relación $hCRHR1-EC_{50}/hCRHR2-EC_{50}$ es de al menos 1000,"

La dependencia de la reivindicación 7 ha sido modificada para especificar "según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3" en lugar de "según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes".

La Fórmula (I) de la reivindicación 12 ha sido modificada a Fórmula (Ia).

Sostenemos que las modificaciones no introducen materia nueva alguna y, por tanto, no contravienen el Art. 34(2)(b) del PCT.

El concepto inventivo general de la reivindicación 1 reside en el hallazgo de que los residuos de glutamato en las posiciones X³⁶ y X⁴⁰, junto con un residuo de lisina en la posición X³² o X³³, proporcionan agonistas de hCRHR2 potentes y selectivos. Este es el efecto técnico común compartido por los polipéptidos de la reivindicación 1.

2. Comentarios sobre el IBE/OE

El Examinador considera que la materia objeto de las reivindicaciones 1-12 y 15-16 anteriores no implica actividad inventiva, dado que la reivindicación 1 se refiere a un gran número de análogos de UNC2 sin que haya demostrado un efecto para cada uno de ellos, por lo que no se considera que el problema técnico haya sido resuelto en la totalidad del alcance (véase el IBE/OE, punto 3.6 y 3.6). No obstante, el Examinador reconoce la existencia de actividad inventiva en relación con la limitación funcional presente en la reivindicación 14 (véase el IBE/OE, punto 3.8).

Aun cuando se ha introducido una limitación funcional, discrepamos respetuosamente con el Examinador en su valoración de que la reivindicación 1 tal como fue presentada no resuelve un problema técnico en la totalidad del alcance. Por ello, solicitamos al Examinador que reconsidere si una limitación funcional es, en efecto, adecuada a la vista de los datos de la solicitud y del razonamiento que se expone a continuación.

a. Efecto técnico sobre la totalidad del alcance

Ni el PCT ni el CPE exigen que se demuestre un efecto técnico para cada uno de los polipéptidos comprendidos en el ámbito de la reivindicación. Si, en efecto, fuera necesario demostrar un efecto para cada uno de los péptidos comprendidos dentro del ámbito de la reivindicación 1, no podría generalizarse una invención en modo alguno, en contra del derecho de patentes consolidado:

“La mayoría de las reivindicaciones son generalizaciones a partir de uno o más ejemplos concretos. El grado de generalización permisible es una cuestión que la división debe valorar en cada caso particular a la luz del estado de la técnica pertinente. Así, una invención que abre un campo completamente nuevo tiene derecho a una mayor generalidad en las reivindicaciones que una relacionada con avances en una tecnología conocida. Un enunciado equitativo de la reivindicación es aquel que no es tan amplio que vaya más allá de la invención ni tan restringido que prive al solicitante de una justa recompensa por la divulgación de su invención. Los solicitantes tienen permitido proteger todas las modificaciones obvias, los equivalentes y los usos de lo que han descrito. En particular, si es razonable predecir que todas las variantes amparadas por las reivindicaciones tienen las propiedades o los usos que los solicitantes les atribuyen, se les permite redactar las reivindicaciones en consecuencia. Tras la fecha de presentación, no obstante, los solicitantes solo pueden hacerlo si ello no contraviene el Art. 123(2)” [Directrices OEP F-IV 6.2] [Énfasis de los solicitantes].

Por consiguiente, sostenemos respetuosamente que este constituye un requisito erróneo que no puede dar lugar a una objeción por falta de actividad inventiva. Lo que resulta determinante es, más bien, si un efecto técnico se logra de manera creíble en la totalidad del alcance de la reivindicación, sobre la base de los datos de la solicitud tal como fue presentada.

“La expresión “problema técnico” se interpreta en sentido amplio; no implica necesariamente que la solución técnica suponga una mejora al estado de la técnica. Por tanto, el problema podría consistir simplemente en buscar una alternativa a un dispositivo o proceso conocido que proporcione los mismos efectos o similares, o que resulte más rentable. Un problema técnico solo puede considerarse resuelto si es creíble que sustancialmente todas las realizaciones reivindicadas exhiben los efectos técnicos en los que se basa la invención. Los criterios para decidir si la falta de reproducibilidad de la invención reivindicada debe tratarse al amparo del Art. 56 o 83 se explican en F-III, 12” [Directrices OEP F-IV 6.2] [Énfasis de los solicitantes].

Observamos que el Examinador únicamente hace referencia a la solubilidad de las SEC ID No. 5-7 de la Tabla 1 como parte del efecto técnico en apoyo a la reivindicación 1 (véase el punto 3.3 de la IBE/OE):

“La Tabla 1 de las solicitudes demuestra que las SEC ID N. 5-7, con estas diferencias, presentaron buena solubilidad sin afectar negativamente la potencia sobre CRHR2 y aumentaron la selectividad por CRHR2” [punto 3.3 del IBE/OE]

Por tanto, parece que el Examinador únicamente ha tenido en cuenta unas pocas secuencias para las que se presentaron datos de solubilidad. De ser así, sostenemos que ello constituye un malentendido. Es ampliamente conocido en el ámbito de los péptidos que los residuos de aminoácidos cargados, como el glutamato, pueden emplearse para modificar la solubilidad debido a su naturaleza hidrófila. Por consiguiente, la mejora de la solubilidad, en sí misma, no constituye el hallazgo sorprendente, sino más bien un efecto esperado de la reducción de pI, y por tanto aplicable a todos los polipéptidos reivindicados. El hallazgo sorprendente reside en el hecho de que los glutamatos pueden introducirse en X³⁶ y X⁴⁰ sin afectar negativamente la potencia/selectividad sobre CRHR2 (véanse los pares moleculares emparejados SEC ID No. 3 y 4 frente a SEC ID No. 2 en la Tabla 1, y el modelo de bosque aleatorio de la Fig. 1). Del mismo modo, la extensión de la semivida obtenida mediante la introducción de un residuo de lisina lipidado tampoco constituye, en sí mismo, un hallazgo sorprendente, ya que se trata igualmente de un efecto bien conocido de la lipidación. El hallazgo sorprendente reside en que un residuo de lisina lipidado en la posición X³² o X³³ proporciona una elevada potencia/selectividad en comparación con la posición de lipidación utilizada en el documento D1 (véanse los pares moleculares emparejados SEC ID No. 3 y 4 frente a 261 en la Tabla 1 y el barrido completo de lipidación mostrado en la Fig. 2B).

3	X ³² =K(lip); X ³⁶ =E; X ⁴⁰ =E	1.1	>5000	>4546	-6.1/-15	No	4.5	10
4	X ³³ =K(lip); X ³⁶ =E; X ⁴⁰ =E	1.3	>5000	>3846	-1.3/-3.9	No	ND	9.1
261	X ¹⁵ =K(lip); X ³⁶ =E; X ⁴⁰ =E	24	>5000	>208	ND	ND	ND	ND

Como puede observarse a partir de estos pares de moléculas emparejados, la lipidación en la posición X¹⁵ estuvo asociada a una pérdida pronunciada de potencia sobre hCRHR2 y, por consiguiente, también a una pérdida de selectividad, en comparación con la lipidación en la posición X³² o X³³. Este efecto se ve respaldado adicionalmente por aproximadamente 200 polipéptidos adicionales recogidos en la Tabla 3 de la solicitud tal como se presentó (véanse los valores pEC₅₀ sobre hCRHR2 frente a hCRHR1), en los que la lipidación en X³² proporciona antagonistas potentes de hCRHR2 con elevada selectividad sobre hCRHR1.

Por consiguiente, sostenemos respetuosamente que el efecto está respaldado en la totalidad del alcance de la reivindicación y que la objeción por falta de actividad inventiva no está justificada. Por ello, sostenemos que no debería exigirse una característica funcional para el reconocimiento de la actividad inventiva.

Observamos asimismo que el Examinador señaló que “*al mismo tiempo, la reivindicación 1 define muchas posiciones con degeneraciones*”. A efectos de mayor claridad, quisiéramos destacar que, con respecto a las tres posiciones de aminoácidos (es decir, X^{20} , X^{33} y X^{35}) de la reivindicación 1 que admiten un número considerable de residuos de aminoácidos, cada uno de dichos residuos de aminoácidos se han ejemplificado en los polipéptidos reivindicados (véanse la parte inferior de la Tabla 3 y la Tabla 4). Por esta razón, sostenemos que también se obtiene una elevada potencia/selectividad sobre CRHR2 cuando dichos residuos están presentes en la posición X^{20} , X^{33} y/o X^{35} . En la medida en que no se haya realizado una combinación específica, esta resulta al menos verosímil sin que exista evidencia alguna de lo contrario.

En resumen, sostenemos que el elevado número de péptidos ejemplificados (ver Tablas 3 y 4) en conjunto con los hallazgos procedentes de las grandes bibliotecas de péptidos (véanse p.ej. el Ejemplo 4 con una biblioteca de 1140 péptidos), permite considerar creíble que el efecto técnico de elevada potencia/selectividad sobre CRHR2 se logra en la totalidad del alcance de la reivindicación 1.

Por ello, solicitamos respetuosamente el Examinador que reconsidere si se requiere una limitación funcional a la vista de los extensos datos aportados en la solicitud tal como fue presentada y de la explicación expuesta anteriormente.

b. Actividad inventiva – Enfoque problema-solución

Estado de la técnica más próximo:

D1 puede considerarse el estado de la técnica más próximo a la presente invención, dado que está dirigido al mismo fin o efecto: proporcionar antagonistas de hCRHR2. D1 divulga análogos de UCN2 en los que los polipéptidos están lipidados a un residuo de lisina en la posición X^{12} (correspondiente a X^{15} con la numeración utilizada en la presente solicitud) (véanse la reivindicación 1, el aspecto 1 y la Tabla 2 en D1).

Las características diferenciadoras:

Al menos una característica diferenciadora es que los polipéptidos presentes están lipidados en la posición X^{32} o X^{33} .

El efecto técnico:

El efecto técnico de la característica diferenciadora consiste en que la lipidación en la posición X^{32} o X^{33} proporciona una mayor potencia sobre hCRHR2 y una mayor selectividad en comparación con la lipidación en la posición X^{15} (ver SEC ID No. 3 y 4 frente a la SEC ID No. 261 en la Tabla 1). La elevada potencia y selectividad están respaldadas adicionalmente por los ejemplos de las Tablas 3 y 4.

El problema técnico objetivo:

El problema técnico objetivo puede formularse como la manera de obtener análogos de UCN2 con potencia y selectividad mejoradas sobre hCRHR2.

La solución no es obvia:

Lo que resta por analizar es si el experto en la materia, enfrentado al problema técnico objetivo, y partiendo únicamente de D1, o a la vista de cualquiera de D2-D5, llegaría a la solución reivindicada. Dado que ni D1, ni ninguno de D2-D5 enseñan ni siquiera sugieren que puedan obtenerse una potencia y una selectividad mejoradas mediante la lipidación en X^{32} o X^{33} , sostenemos respetuosamente que la reivindicación 1 implica una actividad inventiva.

Observaciones finales

En vista de lo expuesto anteriormente, solicitamos respetuosamente la reconsideración favorable de la presente solicitud.

Cordialmente,

COPA Copenhagen Patents

[Firma]

Rune Risgaard

Mandatario europeo en materia de patentes, Ph.D.

rr@copenhagenpatents.com/+4529264373

5 X⁴-V-L-S-L-D-V-P-I-G-L-L-Q-I-L-L-X²⁰-X²¹-A-R-A-R-A-A-R-E-Q-A-X³²-X³³-N-X³⁵-E-I-X³⁸-A-E-X⁴¹-NH₂
(I)

15 X^{41} es V o l:

2. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X^{33} se selecciona como T, E, K o Aib; X^{35} se selecciona como A, Aib, L, I o V, y en la que X^{35} se selecciona como Aib, L, I o V si X^{33} es T, o en la que X^{33} se selecciona como E, K o Aib, en la que la K está lipídada, opcionalmente a través de un enlazador/espaciador si X^{35} es A.

25 4. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X²⁰ se selecciona como A, F, G, H, I, K, L, N, Q, R, S, T o V.

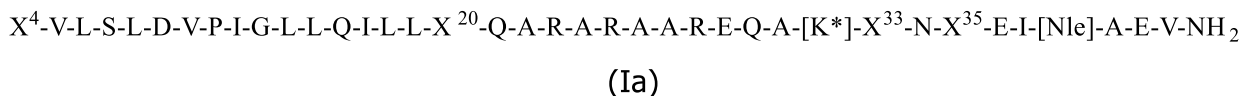
6. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde X^{20} se selecciona como S.

35 9. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera
de las reivindicaciones anteriores, en donde X³³ se selecciona como T.

10. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X⁴¹ se selecciona como V.

11. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X^4 se selecciona como Mel o P.

12. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la estructura de la fórmula (Ia)



donde X^4 se selecciona como Mel o P; X^{20} se selecciona como N, F, G, K, Q, S o T, preferiblemente X^{20} se selecciona como S; X^{33} se selecciona como T o Aib; X^{35} se selecciona como A o Aib; y además, donde X^{35} se selecciona como Aib si X^{33} es T, o donde X^{33} se selecciona como Aib si X^{35} es A; * denota una unión covalente de un lípido, opcionalmente a través de un enlazador/espaciador, al grupo ϵ -amino de la cadena lateral de lisina.

13. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polipéptido comprende la secuencia seleccionada de la lista que consiste en

15 [Mel]VLSDVPIGLLQILLSQARARAAREQA[K*]TN[Aib]EI[Nle]AEV(NH₂) (SEQ ID NO: 215),
 PVLSLDVPIGLLQILLSQARARAAREQA[K*][Aib]NAEI[Nle]AEV(NH₂) (SEQ ID NO: 238),
 [Mel]VLSDVPIGLLQILLEQARARAAREQAT[K*]NAEILAEV(NH₂) (SEQ ID NO: 6) o
 [Mel]VLSDVPIGLLQILLEQARARAAREQA[K*]TN[Aib]EILAEV(NH₂) (SEQ ID NO: 16), en la que el *
 20 denota una unión covalente de un lípido, opcionalmente a través de un enlazador/espaciador, al grupo ϵ -amino de la cadena lateral de la lisina .

14. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque la relación $hCRHR1\text{-}EC_{50}/hCRHR2\text{-}EC_{50}$ es de al menos 2,000.

15. El polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para uso como medicamento en el tratamiento de un trastorno metabólico, preferiblemente la obesidad.

16. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.