

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-171916

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 01 de octubre de 2012, con el N° 12-171916-00000-0000, por la sociedad Eli Lilly and Company, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "NUEVOS PEPTIDOS Y METODOS PARA SU PREPARACION Y USO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/029501 del 23 de marzo de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 663 del 01 de marzo de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 19566, notificado por fijación en lista el 22 de octubre de 2013, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 12-171916-00006-0000 del 25 de febrero de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 13 que remplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

OCTAVO: Que de acuerdo con el objeto reclamado se modifica el título de la solicitud, el cual quedará de la siguiente manera: "PÉPTIDOS ACTIVOS PARA EL RECEPTOR DEL PÉPTIDO INSULINOTRÓPICO DEPENDIENTE DE LA GLUCOSA (GIP-R) Y EL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN (GLP-1R) Y SELECTIVOS SOBRE EL RECEPTOR DE GLUCACÓN (GLUC-R)".

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 13, no cumplen con el requisito de nivel

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-171916

inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico consiste en proporcionar péptidos agonistas del receptor del péptido insulíntrópico dependiente de glucosa, GIP-R y del receptor del péptido 1 similar al Glucagón, GLP-1-R, útiles para el tratamiento de diabetes mellitus. Para resolver este problema técnico se presenta un péptido análogo sintético de GIP y modificaciones de éste basadas en sustituciones de aminoácidos, que tienen actividad tanto sobre GIP-R, como sobre GLP-1-R, con selectividad sobre el receptor de Glucagón, Gluc-R y composiciones que lo contienen.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de marzo de 2010, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca 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	WO2010016940	"Analogues of glucose-dependent insulintropic polypeptide"	11/02/2010
D2	WO2010011439	"GIP-based mixed agonists for treatment of metabolic disorders and obesity"	28/01/2010

El documento D1¹ divulga una variedad de análogos sintéticos del péptido insulíntrópico dependiente de glucosa "GIP" que contienen de 28-43 residuos o aminoácidos con unión covalente a PEG y con grupo C-terminal opcionalmente amidado (Párr. [0001], y reivindicación 1), y composiciones farmacéuticas que los contienen (Párr. [0001] y reivindicaciones 2-6, 8-9, 11-14, 16 y 26) destinadas al tratamiento de diversos desórdenes del metabolismo de la glucosa, entre ellos diabetes mellitus no insulino-dependiente (Párr. [0001] y reivindicación 1).

El documento D2² divulga una variedad de péptidos análogos del glucagón agonistas o co-agonistas de GIP y/o GLP-1 (Secuencia ID NO: 1 y variantes de ésta, reivindicaciones 1-115) con igual o mayor capacidad de activación de receptores GIPR/GLP-1-R (Secuencia ID NO: 3), de GIP-R (Secuencia ID NO: 4, reivindicación 116) o del receptor GLP-1-R (Secuencia ID NO: 2, reivindicación 118) que las

1http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=WO2010016940&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC
2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2010011439A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20100128&DB=EPODOC&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-171916

moléculas nativas, con modificaciones como sustitución de los residuos 16 y 20 por un residuo α,α -disustituído (Reivindicación 7), además de expansiones C-terminal de 1-19 residuos con acilación/alquilación (Secuencia ID NO: 1), y composiciones farmacéuticas conteniéndolos destinadas al tratamiento de diabetes y obesidad (Resumen).

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

En el presente caso, los péptidos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Un péptido caracterizado porque comprende la secuencia:*

Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Ile-Ala- Gln-Arg-Ala-Xaa¹-Val-Gln-Trp-Leu-Ile-Ala-Aib-Lys-Gly-Lys-Lys-Gln-Glu-Trp-Lys-His-Gln-Ile-Thr-Gln-Xaa²-Xaa³ (SEC ID NO:1)

en donde Xaa¹ en la posición 22 es Nal o Phe; Xaa² en la posición 43 es Cys o está ausente;

Xaa³ en la posición 44 es Cys o está ausente; el aminoácido C-terminal es opcionalmente amidado; y siempre que donde Xaa² en la posición 43 o Xaa³ 15 en la posición 44 es Cys, entonces cualquiera o ambos son opcionalmente PEGilados” (Pág. 13 del radicado N° 12-171916-00006-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica cercano:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Péptido	Péptidos variantes de GIP (Págs. 39-47 y reivs.1 a 25)	Péptidos análogos de glucagón (Pág. 153-169)
SEC ID No: 1 donde el residuo de la posición 22 puede ser Nal o Phe y en las posiciones 43 y 44 puede encontrarse Cys o estar ausente	Fórmula (I) (SEC ID No: 1-123) (Págs. 39-47 y reivs.1 a 25)	Secuencia ID No: 1-225 (Pág. 153-169)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-171916

Residuo C-terminal es o no amidado y siempre que se encuentre Cys en las posiciones 43 ó 44 pueden estar o no unidos covalentemente a PEG de cadena lineal	Residuo C-terminal puede estar amidado y comprende residuos Cys terminales unidos covalentemente a PEG (Pág.46 y reivs 16 a 19), de cadena lineal (Pág. 47 y reiv. 22)	Residuo C-terminal puede estar unido covalentemente a PEG (tamaño 1nM) (Págs. 172-173 y reivs. 124 a 128)
--	--	---

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una variedad de análogos sintéticos del péptido insulino-trópico dependiente de glucosa, “GIP” (Párr. [0001], y reivindicación 1) y enseña composiciones destinadas al tratamiento de diversos desórdenes del metabolismo de la glucosa, entre ellos diabetes mellitus no insulino-dependiente (Párr. [0001], y reivindicaciones 2-6, 8-9, 11-14, 16 y 26). El efecto que presentan algunos de los péptidos es su estabilidad en plasma de hasta >72 horas (tabla 2) y capacidad de inducir la secreción de insulina (tabla 3). La homología entre la SEQ ID No: 122 del documento D1 y la SEQ ID NO: 1 de la solicitud es de 66% y las variantes de las mismas presentan un 66% a 69% de homología con la SEQ ID No: 1 del documento D1 y las SEQ ID NO: 2 a 7 de la presente solicitud.

La diferencia entre el documento D1 y la solicitud se basa en que el péptido y las variantes proporcionados por la solicitud contienen aminoácidos: Thr, Ala, Gln, Ala, Nal, Cys (presencia y unión a PEG, opcional) y Cys (presencia, unión a PEG y amidación, opcional) en las posiciones 7, 18, 19, 21, 22, 43 y 44.

No hay evidencia de que la presencia de los aminoácidos en cuestión en los péptidos proporcionados en la solicitud, respecto a los análogos de GIP ya conocidos en el documento D1, proporcione algún efecto técnico diferente en la capacidad de unión al GIP-R y adicionalmente a GLP-1-R, con baja selectividad por Gluc-R, de la que ya proporcionaban los péptidos del documento D1, puesto que éstos últimos ya habían mostrado actividad sobre GIP-R con valores de Ki inferiores a 100nM, (Pág. 13 y 14, Tabla 2 del documento D1), mientras que no fue evaluada actividad frente a los otros dos receptores.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener un péptido alternativo con capacidad de unirse a GLP-1R, con baja selectividad por Gluc-R, a partir de análogos sintéticos del GIP ya conocidos para incrementar el potencial regulador de los niveles de glucosa.

Ahora bien, teniendo en cuenta que el documento D2 divulga péptidos análogos del glucagón, agonistas de GIP y GLP-1, que presentan actividad sobre los receptores tanto GIP-R, como GLP-1-R, como del receptor de Glucagón (Pág. 3, líneas 26-31); una persona normalmente versada en la materia, emplearía los péptidos análogos y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-171916

agonistas de GIP proporcionados en los documentos D1 y D2, respectivamente, para lograr estructuras análogas con efecto de reducción en los niveles de glucosa en plasma, pérdida de peso y producción de insulina, en función de la unión y actividad de éstas moléculas sobre receptores GIP-R pero también sobre GLP-1-R. Lo anterior puesto que como se observa en el documento D1, el efecto de algunos péptidos sobre el receptor GIP-R es similar al descrito en la solicitud, donde hay valores de constante de equilibrio de unión del competidor, K_i , también menores a 100 nM (tabla 2) y un incremento de 4 a 8 veces en los niveles de insulina respecto al vehículo solo (tabla 3). También como se observa en el documento D2, los péptidos proporcionados poseen una actividad relativa >100% para el GLP-1 y hasta del 846,43% para GIP-R (tabla 3), respecto a las moléculas nativas, además de la reducción de los niveles de glucosa empleando concentraciones tan bajas como 1 nM/kg de los péptidos análogos en cuestión (Figs. 7 y 8), y también una reducción del 10% en el peso corporal en tan solo 6 días de tratamiento (Fig. 5) en los ensayos in vivo. De manera que la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a realizar modificaciones en los péptidos divulgados en D1 y D2 con una alta expectativa de obtener péptidos con la actividad deseada. Por lo cual la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 13 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

La solicitante afirma que los documentos D1 y D2 no proporcionan motivación alguna para hacer la combinación particular de sustituciones de los péptidos de la presente invención, y no anticipan los efectos biológicos logrados con ella, puesto que el documento D1 solo permite establecer cómo obtener variantes GIP con mejor actividad biológica, más no brinda información alguna sobre cómo hacer que dichas variantes tuvieran una actividad frente al receptor GLP-1-R y no iniciara la respuesta mediada por Gluc-R, que es el problema que aborda la presente solicitud, de esta manera, aun cuando la información de D1 se combinara con D2, que se refiere a cómo modificar una secuencia de un péptido totalmente diferente de la secuencia de D1, la probabilidad razonable de éxito de dicha combinación como resultado de las sugerencias del estado de la técnica era nula, pues a ninguna persona versada en la materia se le ocurriría seguir las enseñanzas de D2 que modifica el péptido glucagón, para modificar un péptido GIP y pensar que podría obtenerse un péptido con actividad frente al receptor GLP-1-R y sin actividad GLUC-R, en especial cuando el objetivo de D2 era precisamente obtener péptidos con actividad GLUC-R mejor que la GLU nativa y con actividades GIP y GLP-1-R. Este despacho se permite aclarar que, los documentos D1 y D2 divulgan péptidos estructuralmente cercanos que presentan mejor actividad por lo que el efecto técnico no es sorprendente, teniendo en cuenta que los valores de positividad, tras la comparación de cada una de las secuencias de la solicitud con las del documento D1, son iguales o superiores al 76%, se amplía la posibilidad de obtener péptidos con secuencia estructuralmente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:38992

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-171916

cercana y de efecto similar. De manera que el nivel de actividad de los péptidos de la solicitud estudiada no es sorprendente para la persona normalmente conocedora de la materia, a la luz de lo enseñado en los documentos D1 y D2.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “NUEVOS PÉPTIDOS ACTIVOS PARA EL RECEPTOR DEL PÉPTIDO INSULINOTRÓPICO DEPENDIENTE DE LA GLUCOSA (GIP-R) Y EL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN (GLP-1R) Y SELECTIVOS SOBRE EL RECEPTOR DE GLUCACÓN (GLUC-R)”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Eli Lilly and Company, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 24 Jun 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Elaboró: Sindy Johana Brochero Ballesteros
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández