

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

Oficio N° 8629

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

Señor(a)
HANMI PHARM. CO. LTD.
notipi@phrlegal.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/KR2015/014422				
Fecha de Presentación Internacional	30 de diciembre de 2015				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2017/0006308	27 de junio de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0006308	27 de junio de 2017
	NC2017/0006308	26 de septiembre de 2017
Dibujos:	NC2017/0006308	27 de junio de 2017
Secuencias:	NC2017/0006308	27 de junio de 2017

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

Oficio N° 8629

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

Prioridad(es):	País: KR, REPUBLICA DE COREA	Número: 10-2014-0193800
	Fecha: 30 de diciembre de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

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

No se aceptan las modificaciones presentadas bajo el radicado N° NC2017/0006308 del 27 de septiembre de 2017 ya que no se evidencia el pago de la tasa correspondiente por el módulo de modificaciones voluntarias.

Por su parte se aceptan las modificaciones presentadas bajo el radicado N° NC2017/0006308 del 26 de septiembre de 2017 ya que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 5 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2017/0006308 del 26 de septiembre de 2017).

Título de la solicitud: "DERIVADOS DE GLUCAGÓN" (Rad. NC2017/0006308 del 26 de septiembre de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar derivados de glucagón con mejor solubilidad a pH neutro y con efectos terapéuticos mejorados.

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

Oficio N° 8629

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un derivado del glucagón, que comprende la secuencia de aminoácidos de la siguiente Fórmula General 1: X1-X2-QGTF-X7-SDYS-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-F-X23-X24-W-L-X27-X28-T en el que, en la Fórmula General 1, X1 es histidina, triptófano, tirosina o una delección; X2 es ácido aminoisobutírico (Aib), o serina; X7 es treonina o valina; X12 es lisina o cisteína; X13 es tirosina o cisteína; X14 es leucina o cisteína; X15 es ácido aspártico o cisteína; X16 es ácido glutámico, serina, o cisteína; X17 es ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, valina o cisteína; X18 es ácido aspártico, ácido glutámico, arginina o cisteína; X19 es alanina o cisteína; X20 es glutamina, ácido aspártico, lisina o cisteína; X21 es ácido aspártico, ácido glutámico, valina o cisteína; X23 es valina o arginina; X24 es valina, leucina o glutamina; X27 es isoleucina o metionina; y X28 es arginina o asparagina (con la condición de que cuando la secuencia de aminoácidos de la Fórmula General 1 es idéntica a la SEQ ID NO: 1, se excluye).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 14/605, A61K 38/26, A61P 3/04.

5. De la solicitud de patente

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

1. La reivindicación 1 no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción ya que se refiere a un derivado de glucagón que no se caracteriza estructuralmente por su secuencia completa de aminoácidos y se define a través de una fórmula general que comprende 28 posiciones de residuos variables de tipo "X" cada uno de los cuales puede comprender hasta cinco posibles aminoácidos sustituyentes lo cual da lugar a una indeterminada cantidad de posibles estructuras que no han sido desarrolladas y evaluadas por el solicitante, ya que en los ejemplos divulgados únicamente se evalúan derivados de glucagón esquematizadas en la Tabla 1, con las secuencias SEQ ID NO: 2 a 34, (Pág. 27-30 del radicado NC2017/0006308 del 27 de junio de 2017). Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las moléculas desarrolladas y evaluadas, esto se logra definiéndolas de manera precisa por sus secuencias completas de aminoácidos, evitando la inclusión de residuos variables en las estructuras, de manera que las mismas se encuentren soportadas y puedan distinguirse de lo divulgado en el estado de la técnica.

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

Oficio N° 8629

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que no existen pruebas técnicas para la evaluación de la actividad funcional de las secuencias de derivados de glucagón SEQ ID NO: 2-34 ya que únicamente se evidencian dos ejemplos en los cuales se describe el procesos de producción de los derivados de glucagón y los cálculos de sus puntos isoelectrónicos (PI) con base en la estructura mediante programas bioinformáticos (Pág. 26-33 del radicado NC2017/0006308 del 27 de junio de 2017), pero no se anexa ningún ensayo funcional que dé cuenta de la solubilidad y estabilidad al pH en una solución, de alguna mejora en el tiempo de vida media en sangre o en de alguna mejora en su actividad movilizadora de glucosa resultado de las mutaciones desarrolladas. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 30 de diciembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20130143798	"Novel glucagon analogues"	06/Junio/2013
D2	US5408037	"Methods for detecting glucagon antagonists"	18/Abril/1995

El documento D1¹ divulga nuevos compuestos peptídicos que tienen una estabilidad física mejorada en solución a pH neutro (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga métodos para detectar antagonistas de glucagón empleando técnicas de ADN recombinante para la expresión de los análogos de glucagón en células huésped adecuadas, luego de lo cual, los análogos de glucagón se exponen al receptor de glucagón y se acoplan a la vía de respuesta en presencia

1 <https://patents.google.com/patent/US20130143798A1/en>

2 <https://patents.google.com/patent/US5408037>

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

Oficio N° 8629

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

de glucagón natural lo cual resulta en una reducción en la estimulación de la vía respuesta a glucagón (Pág. 1, Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un derivado del glucagón, que comprende la secuencia de aminoácidos de la siguiente Fórmula General 1: (...)”* (Radicado NC2017/0006308 del 26 de septiembre de 2017).

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

Características esenciales	D1
Un derivado del glucagón, que comprende la secuencia de aminoácidos de la siguiente Fórmula General 1:	Un péptido de glucagón que comprende la SEQ ID NO: 1 (HSQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMN) que comprende
X1-X2-QGTF-X7-SDYS-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-F-X23-X24-W-L-X27-X28-T (Fórmula General 1)	Más de siete sustituciones que comprenden tres o más motivos negativamente cargados en las siguientes posiciones de aminoácidos X2, X4, X9, X10, X12, X16, X17, X18, X20, X21, X24, X25, X27, X28, X29 y/o X30
X1 es histidina, triptófano, tirosina o una delección;	X2 representa Aib o D-Ser;
X2 es ácido aminoisobutírico (Aib), o serina;	X4 representa D-Phe;
X7 es treonina o valina;	X9 representa Glu;
X12 es lisina o cisteína;	X10 representa Cys, Lys, Orn or (p)Tyr;
X13 es tirosina o cisteína;	X12 representa Cys, Lys, Orn, Ile, His, Gln, Tyr, Leu o Arg;
X14 es leucina o cisteína;	X16 representa Cys, Glu, Lys o Orn;
X15 es ácido aspártico, o cisteína;	X17 representa Cys, Gln, Lys, His o Orn;
X16 es ácido glutámico, , serina, o cisteína;	X18 representa Cys, Gln, Ala, Lys, His o Orn;
X17 es ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, valina o cisteína;	X20 representa Cys, Arg, Lys, Glu, His o Orn;
X18 es ácido aspártico, , ácido glutámico, arginina o cisteína;	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8629

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

X19 es alanina o cisteína;	X21 representa Cys, Orn, Glu, Arg, His o Lys;
X20 es, glutamina, ácido aspártico, lisina o cisteína;	X24 representa Cys, Lys, Arg, H is, Glu, Asp, Gly, Ser o Orn;
X21 es ácido aspártico, ácido glutámico, valina o cisteína;	X25 representa Cys, Arg, Lys, His, Glu, Asp, Gly, Phe, Ser, Tyr, (p)Tyr o Orn;
X23 es valina o arginina;	X27 representa Met(O), Val, Ile, Leu, Arg, His, Cys, Lys, Glu, Gln o Orn;
X24 es valina, leucina o glutamina;	X28 representa Cys, Lys, His, Arg, Ser, Thr, Glu, Asp, Ala, Gln or Orn; (Pág. 2, Párr. [0043])
X27 es isoleucina o metionina; y	
X28 es arginina o asparagina	
(Con la condición de que cuando la secuencia de aminoácidos de la Fórmula General 1 es idéntica a la SEQ ID NO: 1, se excluye).	Las sustituciones divulgadas anteriormente permiten obtener análogos de glucagón diferentes de la SEQ ID NO: 1 HSQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMNT

Las características esenciales del derivado de glucagón de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña, un péptido de glucagón que comprende la SEQ ID NO: 1 (HSQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFVQWLMN) con ninguna sustitución o más de siete sustituciones que comprenden tres o más motivos negativamente cargados en las siguientes posiciones de aminoácidos X2, X4, X9, X10, X12, X16, X17, X18, X20, X21, X24, X25, X27, X28, X29 y/o X30, en donde X2 representa Aib o D-Ser; X4 representa D-Phe; X9 representa Glu; X10 representa Cys, Lys, Orn or (p)Tyr; X12 representa Cys, Lys, Orn, Ile, His, Gln, Tyr, Leu o Arg; X16 representa Cys, Glu, Lys o Orn; X17 representa Cys, Gln, Lys, His o Orn; X18 representa Cys, Gln, Ala, Lys, His o Orn; X20 representa Cys, Arg, Lys, Glu, His o Orn; X21 representa Cys, Orn, Glu, Arg, His o Lys; X24 representa Cys, Lys, Arg, H is, Glu, Asp, Gly, Ser o Orn; X25 representa Cys, Arg, Lys, His, Glu, Asp, Gly, Phe, Ser, Tyr, (p)Tyr o Orn; X27 representa Met(O), Val, Ile, Leu, Arg, His, Cys, Lys, Glu, Gln o Orn y/o X28 representa Cys, Lys, His, Arg, Ser, Thr, Glu, Asp, Ala, Gln or Orn (Pág. 2, Párr. [0043]).

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

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

Oficio N° 8629

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

La reivindicación 2 consiste en: *“El derivado de glucagón de la reivindicación 1, en el que el derivado del glucagón comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 2 a 34. (...)”* (Radicado NC2017/0006308 del 26 de septiembre de 2017).

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

Características esenciales	D1	D2
Un derivado del glucagón, que comprende	Un péptido de glucagón que comprende la SEQ ID NO: 1 o comprende (Pág. 1, Párr. [0011])	Un antagonista de glucagón que comprende: (Pág. 60, Rev. 1)
una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 7 a 34.	Más de siete sustituciones que comprenden tres o más motivos negativamente cargados en las siguientes posiciones de aminoácidos X2, X4, X9, X10, X12, X16, X17, X18, X20, X21, X24, X25, X27, X28, X29 y/o X30 (Pág. 1, Párr. [0011])	Que consisten en des-His ¹ -[Glu ²¹] glucagón des-His1 (...) (Pág. 60, Rev. 1).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga un péptido de glucagón que comprende la SEQ ID NO: 1 (HSQGTFTSDYSKYLSRRRAQDFVQWLMN) con ninguna sustitución o más de siete sustituciones que comprenden tres o más motivos negativamente cargados en las siguientes posiciones de aminoácidos X2, X4, X9, X10, X12, X16, X17, X18, X20, X21, X24, X25, X27, X28, X29 y/o X30, en donde (Pág. 1, Párr. [0011]), X2 representa Aib o D-Ser; X4 representa D-Phe; X9 representa Glu; X10 representa Cys, Lys, Orn or (p)Tyr; X12 representa Cys, Lys, Orn, Ile, His, Gln, Tyr, Leu o Arg; X16 representa Cys, Glu, Lys o Orn; X17 representa Cys, Gln, Lys, His o Orn; X18 representa Cys, Gln, Ala, Lys, His o Orn; X20 representa Cys, Arg, Lys, Glu, His o Orn; X21 representa Cys, Orn, Glu, Arg, His o Lys; X24 representa Cys, Lys, Arg, His, Glu, Asp, Gly, Ser o Orn; X25 representa Cys, Arg, Lys, His, Glu, Asp, Gly, Phe, Ser, Tyr, (p)Tyr o Orn; X27 representa Met(O), Val, Ile, Leu, Arg, His, Cys, Lys, Glu, Gln o Orn; X28 representa Cys, Lys, His, Arg, Ser, Thr, Glu, Asp, Ala, Gln or Orn; X29 representa Cys, Glu, Asp, Lys, His, Arg, Pro o Orn y X30 está ausente o es Cys, Lys, Arg, Glu, Gly, Pro o Orn (Pág. 2, Párr. [0043]).

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

Oficio N° 8629

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

Adicionalmente el documento D1 menciona composición farmacéutica que comprende los péptidos de glucagón, y puede comprender sustancias o compuestos adicionales (Pág. 247, Rev. 9 y 10)

La diferencia entre los derivados de glucagón SEQ ID NO: 7-34, definidos en la reivindicación 2 y los descritos en el documento D1 consiste en que los péptidos de la solicitud comprenden un residuo de tirosina (Y), serina (S), triptófano (W) o una delección en posición 1 de la SEQ ID NO: 1.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, en razón a que los derivados de glucagón del documento D1 demuestran mejor solubilidad en rangos de pH mayores a 6 (Pág. 2, Fig. 1), mientras que las SEQ ID NO: 7-34 de la solicitud no han sido evaluadas en su bioactividad (unión al receptor), estabilidad y/o solubilidad, ya que únicamente se describe su síntesis y el cálculo teórico de sus puntos isoeléctricos (pI) mediante servidores web (Pág. 26-33 del radicado NC2017/0006308 del 27 de junio de 2017).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el derivado de glucagón conocido en D1 para obtener compuestos alternativos que sean análogos de glucagón

Sin embargo, antagonistas de glucagón donde la secuencia comprende uno o más aminoácidos diferentes al glucagón natural y comprenden secuencias con una delección del aminoácido His en posición 1 seleccionadas del grupo de: des-His1-[Glu21] glucagón, des-His1-[Glu21-Ser29] glucagón, des-His1-[Glu9-Phe13] glucagón, des-His1-[Ser29] glucagón, des-His1-[Thr2] glucagón, des-His1-[Ala11] glucagón, des-His1-[Asn9-Phe13] glucagón, des-His1-[Pro3-Ser29] glucagón, [Ser4]-glucagón, des-His1-[Ala9] glucagón, [Cys2] glucagón, des-26-29-[Leu16-Gly21-Ser22-Arg25] glucagón, [Gly23] glucagón, des-His1-[Glu9-His24] glucagón, des-His1-[Ser5] glucagón, des-His1-[Asn.sup. 9-Leu27] glucagón, des-His1-[Ser4-Ala29] glucagón, [His3-Ser4] glucagón, [Asp1-Ala2-Ile7] glucagón, [Pro2] glucagón, [Asp4-Ser5] glucagón, [Asn10-Tyr21] glucagón, des-Arg18,19-[Leu1-Leu6-Asn13-Thr16] glucagón, des-His1-[Ala4] glucagón, des-His1-[Ser4] glucagón, des-His1-[Asn9] glucagón, des-His1-[Ala2] glucagón y des-His1-[Glu9-Ala11] glucagón (Pág. 60, Rev. 1), ya habían sido divulgados en el documento D2 que enseña las células huésped y los constructos de ADN capaces de dirigir la expresión de los antagonistas de glucagón (Pág. 60, Rev. 1).

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

Oficio N° 8629

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

Además el documento D2 se refiere a la evaluación de actividad de los análogos sintéticos, la cual demuestra una efectividad para la inhibición de la respuesta al glucagón de una manera dependiente de la dosis (Col. 28, líneas 60-63)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia según lo sugerido en el documento D2 eliminaría la Histidina en posición 1 de un derivado de glucagón como el del documento D1 (SEQ ID NO: 1), y llegaría así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 3 a 5 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 2 a 5 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20130143798	1	Novedad
		2 a 5	Nivel Inventivo
D2	US5408037	2 a 5	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8629

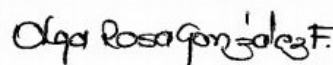
Ref. Expediente N° NC2017/0006308

éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ
Revisado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES.
Aprobado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA.