

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2372 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

Señor
HANMI PHARM. CO. LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“DERIVADOS DE GLUCAGÓN”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/KR2015/014422
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de diciembre de 2015.
PRIORIDAD: KR 10-2014-0193800 30 de diciembre de 2014.

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

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 06 de octubre de 2018, bajo el número NC2017/0006308, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 4 del radicado N° NC2017/0006308 del 06 de octubre de 2018.

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.

Para resolver este problema técnico la solicitud proporciona un derivado del glucagón, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 2 a 34.

3. De la solicitud de patente

3.2 Descripción (Art. 28 Decisión 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que no existen pruebas técnicas que permitan establecer si los péptidos SEQ ID NO: 2-34 tienen alguna bioactividad, funcionalidad, solubilidad o estabilidad al pH en solución, toda vez que los ejemplos divulgados únicamente describen el proceso de producción de los derivados de glucagón y los valores sus puntos isoeléctricos (PI) teóricos calculados mediante programas bioinformáticos (Pág. 26-33 del radicado NC2017/0006308 del 27 de junio de 2017). Se sugiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

4. Determinación del Estado de la Técnica

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2372 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de diciembre de 2014 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20130143798	“Novel glucagon analogues”	06 de junio de 2013

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

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un derivado de glucagón que 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 N° NC2017/0006308 del 6 de octubre de 2018).

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

Características esenciales	D1
Un derivado de glucagón que comprende	Un péptido de glucagón que comprende la SEQ ID NO: 1 (HSQGTFTSDYSKYLDSTRRAQDFVQWLMN) o comprende (Pág. 1, Párr. [0011])
una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 2 a 34.	sustituciones con aminoácidos que contienen 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])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un péptido de glucagón que comprende la SEQ ID NO: 1 (HSQGTFTSDYSKYLDSTRRAQDFVQWLMN) o comprende sustituciones con aminoácidos que contienen 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]), 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; 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]).

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2372 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el derivado de glucagón divulgado en el documento D1 consiste en que los péptidos de solicitud tienen en su estructura varias sustituciones de aminoácidos con respecto a la secuencia glucagón natural (SEQ ID NO: 1).

El efecto técnico asociado a dichas sustituciones es la obtención de derivados de glucagón (SEQ ID NO: 2-13, 15, 17, 20 a 24, 26 a 30 y 32 a 34) con puntos isoelectrónicos entre 3,71 a 6,2 cuya carga neta a pH neutro es positiva y derivados de glucagón (SEQ ID NO: 14, 16, 18, 19, 25 y 31) con puntos isoelectrónicos de 8,12 a 9,11 cuya carga neta a pH neutro es negativa (Pág. 32, Tabla 2).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los análogos de glucagón conocidos en D1 para obtener análogos de glucagón con puntos isoelectrónicos diferentes al del glucagón natural (pI = 6,8)?

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a formulaciones farmacéuticas cuyos valores de pH varían entre 7 y 8,5 que comprenden los análogos de glucagón allí divulgados en donde el punto isoelectrónico de los compuestos de glucagón esta al menos una unidad de pH por encima o por debajo del pH de la formulación (Pág. 65, Párr. [0472-473]), confiriéndoles buena solubilidad cuando el pH es mayor a 6 (Pág. 2, Fig. 1), así como estabilidad mejorada en comparación con el glucagón nativo (Pág. 110, Párr. [0948 y 0950]). Así mismo el documento D1 menciona como la solubilidad de péptidos y proteínas depende del pH de la solución, por lo que a menudo una proteína o un péptido precipita cuando el pH es cercano a su punto isoelectrónico en el cual su carga neta es cero, por lo que a valores de pH menores que su punto isoelectrónico los péptidos tienen a tener carga positiva, en tanto que a valores de pH mayores de su punto isoelectrónico tienden a estar cargados negativamente (Pág. 110, Párr. [0945]); es importante mencionar que es de conocimiento general en el área de bioquímica la relación entre el punto isoelectrónico de una péptido y su solubilidad², así como también se conocen múltiples servidores web gratuitos para calcular el punto isoelectrónico de péptidos y proteínas³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a desarrollar análogos de glucagón y formulaciones de estos que presenten puntos isoelectrónicos diferentes al del glucagón natural como los del documento D1, para mejorar la solubilidad a pH neutro y de esta forma llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

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

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20130143798	1 a 4	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

2 Pág. 109, Lehninger, Albert L. Principios de bioquímica. 5a. ed. Barcelona (ES) Omega, 2009. xxix,1241 p. ISBN: 978-84-282-1486-5.

3 https://web.expasy.org/compute_pi/

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2372 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

Argumentos respecto al análisis de Nivel Inventivo

El solicitante argumenta que: *“los ejemplos proporcionados permiten al experto en la materia llevar a cabo la invención ya que divulgan la preparación de un derivado de glucagón y una demostración de su utilidad a partir de su valor de punto isoeléctrico (pI)”*.

Se aclara que las pruebas técnicas suministradas no permiten establecer alguna solución al problema técnico planteado en la solicitud o alguna utilidad asociada a los péptidos reclamados, ya que se refieren únicamente al diseño de variantes de péptidos de glucagón con diversas sustituciones de aminoácidos y los cálculos de sus puntos isoeléctrico en donde los valores de punto isoeléctrico (pI) para los péptidos solo dan indicios de su solubilidad con relación al pH, sin embargo, no existe el desarrollo de composiciones o de pruebas reales que permitan relacionar la implicación de modificar el punto isoeléctrico de estos análogos de glucagón con referencia a su solubilidad, estabilidad, bioactividad o funcionalidad como análogos de glucagón. En este punto es importante mencionar que la solicitud no demuestra que el punto isoeléctrico constituya un factor imprescindible que confiera o determine algún efecto técnico a la solicitud.

El solicitante afirma que: *“la invención no podría derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas del documento D1, ya que este simplemente revela varias combinaciones de secuencias pero no divulga específicamente las SEQ ID NO: 2 a 34 o cualquier indicación técnica para preparar un derivado que tenga un punto isoeléctrico diferenciado del glucagón nativo”*

Se aclara que el documento D1 no solo brinda secuencias de análogos de glucagón con múltiples sustituciones de aminoácidos que modifican su punto isoeléctrico con respecto al punto isoeléctrico del glucagón natural, sino que además menciona explícitamente como los análogos de glucagón allí divulgados tienen un punto isoeléctrico al menos una unidad de pH por encima o por debajo del pH de la formulación (Pág. 65, Párr. [0472-473], Pág. 219, Párr. [1228] – [1230]), y muestran pruebas técnicas de como esta diferencia les confiere buena solubilidad en rangos de pH mayores a 6 (Pág. 2, Fig. 1), así como estabilidad mejorada en comparación con el glucagón nativo (Pág. 110, Párr. [0948 y 0950]); en consecuencia, los péptidos reivindicados en la solicitud constituyen una alternativa que no presenta un efecto técnico inesperado, toda vez que es de conocimiento general la relación entre la solubilidad y el punto isoeléctrico de un péptido, por lo que sin ninguna evidencia de otra propiedad diferente a la esperada variación en los valores de punto isoeléctrico gracias a la inclusión de sustituciones específicas, se considera que los análogos reclamados en la solicitud carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento D1.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

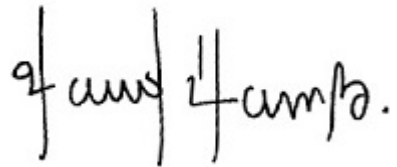
Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2372 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2372 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0006308		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/KR2015/014422		30 de diciembre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
30 de diciembre de 2014				X					
Solicitante									
HANMI PHARM. CO. LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 4
Palabras clave utilizadas	DERIVADOS DE GLUCAGÓN, ANALOGOS DE GLUCAGÓN, PEPTIDOS DE GLUCAGÓN, MUTACIONES, VARIANTES, PUNTO ISOELÉCTRICO.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/605, A61K 38/26, A61P 3/04

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado(²)
SIPI	CO 02089603	04/10/2002	-	-	A
	CO 02112464	11/12/2002	-	-	
	CO 04025912	18/03/2004	-	-	
	CO 04033093	07/04/2004	-	-	
	CO 06130105	28/12/2006	-	-	
	CO 07064815	26/06/2007	-	-	
	CO 98074132	14/12/1998	-	-	
ISA/IPEA (****) EPO	US2012288511	15/11/2012	-	-	A
	US2010190699	29/07/2010	-	-	
	US20130143798	23/05/2013	1 a 4	(Pág. 1, Párr. [0011]), (Pág. 2, Párr. [0043]), (Pág. 65, Párr. [0472-473]), (Pág. 2, Fig. 1), (Pág. 110, Párr. [0948 y 0950]);	Y
	WO2011117415	29/09/2011	-	-	A
	WO2014170496	20/10/2014	-	-	
	US8507428	13/08/2013	-	-	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2372 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

	JP5476304	23/04/2014	-	-	
	Joseph Chabenne, 2014	01/0672014	-	-	
EPOQUENET	US2012288511	15/11/2012	-	-	A
	US2010190699	29/07/2010	-	-	
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		A glucagon analog chemically stabilized for immediate treatment of life-threatening hypoglycemia Authors:Joseph Chabenne, Maria Dimarchi Chabenne, Yan Zhao, Jay Levy, David Smiley, Vasily Gelfanov, Richard Dimarchi Publication data:Molecular Metabolism, 20140601 Source info:Vol: 3, Nr: 3, Page(s): 293 - 300			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 08/04/2019					
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ					