

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 44692

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

Por la cual se deniega una Patente de Invención

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 27 de junio de 2017, con el N° NC2017/0006308, por HANMI PHARM. CO. LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "DERIVADOS DE GLUCAGÓN CON ESTABILIDAD MEJORADA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2015/014422 del 30 de diciembre de 2015.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 806 el 29 de septiembre de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2372, notificado el 10 de abril de 2019, se requirió al 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 el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2017/0006308 el 25 de agosto de 2019, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 4 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último 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."*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 4 incluidas en el radicado bajo el N° NC2017/0006308 el 25 de agosto de 2019, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1 Objeto de la invención

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.



Resolución N° 44692

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

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, 3, 5, 11, 12, 14, 16, 17, 19 a 27 y 29 a 34.

6.2 Determinación del estado de la técnica

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:

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).

6.3 Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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 compuestos de glucagón reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“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, 3, 5, 11, 12, 14, 16, 17, 19 to 27, and 29 to 34.”* (Radicado N° NC2017/0006308 del 25 de agosto de 2019).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el documento D1 que representa el estado de la técnica:

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 (HSQGTFTSDYSKYLSRRAQDFVQWLMN) 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, 3, 5, 11, 12, 14, 16, 17, 19 a 27 y 29 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])

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

Resolución N° 44692

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

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 (HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMN) 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]).

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 la solicitud tienen en su estructura varias sustituciones de aminoácidos con respecto a la secuencia de glucagón natural (SEQ ID NO: 1).

El efecto técnico asociado a dichas sustituciones es la obtención de derivados de glucagón (SEQ ID NO: 2, 3, 5, 11, 12, 17, 20 a 24, 26 a 30 y 32 a 34) con puntos isoeléctricos entre 3,71 a 6,2 cuya carga neta a pH neutro es positiva y derivados de glucagón (SEQ ID NO: 14, 16, 19, 25 y 31) con puntos isoeléctricos 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 isoeléctricos 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 isoeléctrico de los compuestos de glucagón está 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 cómo 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 isoeléctrico en el cual su carga neta es cero, por lo que a valores de pH menores que su punto isoeléctrico los péptidos tienden a tener carga positiva, en tanto que a valores de pH mayores de su punto isoeléctrico 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 isoeléctrico de una péptido y su solubilidad², así como también se conocen múltiples servidores web gratuitos para calcular el punto isoeléctrico de péptidos y proteínas³.

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/



Resolución N° 44692

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a desarrollar análogos de glucagón y formulaciones de estos que presenten puntos isoeléctricos 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.

Adicionalmente, el documento D1 logra demostrar cómo las sustituciones de aminoácidos sobre la estructura del glucagón logran incrementar su bioactividad *in vitro* medida como la unión al receptor comparada con la del glucagón humano natural (Tabla 1, Pág. 143-168) o, como incremento en la fluorescencia debido al aumento en la concentración de calcio inducida por el incremento en la producción de AMPc (Ensayo II, Pág. 218); ensayos que permiten establecer la actividad *in vivo*, como ensayos de ingesta calórica en ratas luego de la administración de los derivados de glucagón (Fig. 2, 3 y 4), determinación de los parámetros farmacocinéticos de vida media de los análogos de glucagón en ratas tratadas (Fig. 5), la reducción del peso corporal en una dieta inductora de obesidad (DIO) en ratas que tratadas (Fig. 6), entre otros ensayos *in vivo* que muestran los efectos terapéuticos de los análogos de glucagón (Fig. 7-11 y 16 a 18) y; además, demuestra la relación entre la solubilidad, pH y estabilidad para todas los análogos de glucagón incluidos en D1 (Fig. 1, 12 y 19 Ensayo VIII, Pág. 219).

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

6.4 Respuesta a los argumentos del solicitante

Con relación al argumento de la solicitante según el cual: *“El Examinador alega que la descripción no revela la invención de una manera suficientemente completa porque no hay evidencia técnica para evaluar la actividad funcional de las secuencias de los derivados de glucagón.”*

Sin embargo, dado que la reivindicación 1 no reivindica el uso bioactivo específico de los derivados de glucagón, sino que se relaciona con un derivado de glucagón en sí mismo, el solicitante sostiene que la solicitud cumple con los requisitos de suficiencia en la descripción por la composición (secuencia) y el método de preparación de los derivados de glucagón descritos en este documento.

Además, el cliente quiere aportar un ejemplo suplementario adicional (adjunto), en el que se confirma la actividad relativa in vitro del derivado de glucagón, y argumentar que el derivado de glucagón de la presente invención es un derivado de glucagón que tiene un valor de pI modificado mientras mantiene la actividad de glucagón”.

Se aclara que esta oficina no ha realizado ninguna objeción relativa a que la materia reivindicada se refiera a reivindicaciones no susceptibles de patentabilidad como lo es la referencia al uso que menciona el solicitante en su argumento.

Por otra parte, si bien 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 el cálculo de su valor de punto isoeléctrico (pI), las pruebas técnicas suministradas en la solicitud no permiten al examinador establecer alguna solución



Resolución N° 44692

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

al problema técnico planteado en la solicitud o una real posible aplicación industrial para todos los péptidos reclamados, toda vez que se refieren únicamente al diseño de variantes de péptidos de glucagón con diversas sustituciones de aminoácidos y los cálculos de sus puntos isoeléctricos, en donde los valores de punto isoeléctrico (pI) para los péptidos solo dan indicios de su solubilidad con relación al pH, mas no brindan ninguna evidencia concreta de su solubilidad, estabilidad, bioactividad o funcionalidad como análogos de glucagón. En este punto es importante mencionar que no existe evidencia en la solicitud de que el punto isoeléctrico constituya un factor imprescindible que confiera o determine algún efecto técnico.

Finalmente con relación al ejemplo suplementario adjunto a la respuesta al oficio 2372, se considera que si bien constituye evidencia de que el solicitante realizó la evaluación *in vitro* de la bioactividad de los derivados de glucagón SEQ ID NO: 2 a 34, en lo referente a la unión su receptor y la consecuente activación de la señalización, medida como la cantidad relativa del AMPc producida por la activación del receptor con relación a la secuencia natural del glucagón natural (SEQ ID NO: 1) cuyo valor es 100%, esta oficina encuentra que si bien existen tres derivados de glucagón SEQ ID NO: 12, 20 y 22 que muestran incrementos con valores superiores al 100% en la producción de AMPc con relación al glucagón natural (SEQ ID NO: 1), la mayoría de los péptidos reivindicados SEQ ID NO: 2, 3, 5, 11, 14, 16, 17, 19, 21, 23 a 27 y 29 a 34, presentan actividades relativas inferiores al 100%, lo que corresponde a una disminución de la activación del receptor de glucagón o de la producción de AMPc con porcentajes de entre 0,2% al 93,6%. Lo anterior muestra que existen derivados de glucagón con variaciones en su secuencia de aminoácidos que son muy poco activos (casi inactivos) y por lo tanto no todas las variantes reclamadas son funcionales *in vitro* como análogos de glucagón. En este punto es importante reiterar que a pesar de que el ejemplo suplementario demuestre funcionalidad *in vitro* para los análogos SEQ ID NO: 12, 20 y 22, no existen pruebas técnicas en la solicitud o anexas como suplementarios que demuestren como dichos análogos, contribuyen a una solución efectiva del problema técnico planteado en la solicitud que corresponde a mejorar la solubilidad a pH neutro y generar efectos terapéuticos mejorados, toda vez que no se anexan ensayos de solubilidad con relación al pH, ni ensayos *in vivo* que demuestren un actividad terapéutica.

Con relación al argumento de la solicitante según el cual: “...el solicitante quiere indicar que D1 no revela las secuencias de aminoácidos SEQ ID NOS: 2, 3, 5, 11, 12, 14, 16, 17, 19 a 27 y 29 a 34 ni ninguna constitución técnica para preparar un derivado que tenga un valor pI diferenciado de un glucagón nativo. Además, el cambio en la actividad de la proteína, debido a la sustitución de aminoácidos, es impredecible y, por lo tanto, un experto en la materia no sabría si la actividad de glucagón se mantiene, incluso cuando cambia el valor de pI.

Por consiguiente, apoyándose en el ejemplo adjunto, también se quiere argumentar que el derivado del glucagón de la presente invención tiene un efecto superior que permite exhibir la actividad de glucagón (actividad relativa de 0.1 o superior) mientras que presenta una propiedad física deseada (es decir, un valor de pI modificado).

Así pues y con base en las modificaciones realizadas en las reivindicaciones y analizados los documentos mencionados por el Examinador como relevantes, se ha demostrado que existen diferencias fundamentales y que no existe ningún documento en el estado de la técnica que determine las características de la



Resolución N° 44692

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

Presente Invención, así como tampoco es evidente para un experto en la materia deducir las mismas a partir del documento citado, por lo que es posible afirmar que esta cumple las condiciones de novedad y de actividad inventiva según los Artículo 16 y 18 de la Decisión 486 y se concluye por tanto que es patentable”.

Se aclara que a pesar de que el documento D1 no enseñe las secuencias específicas de los análogos de glucagón mencionadas en la reivindicación 1 y en consecuencia se cumpla el requisito de novedad o art. 16, el documento D1 se considera una anterioridad que desvirtúa en nivel inventivo de la solicitud, toda vez que brinda secuencias de análogos de glucagón alternativas que presentan dentro de su estructura múltiples sustituciones de aminoácidos que modifican su punto isoeléctrico con respecto al punto isoeléctrico del glucagón natural y 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]), y 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]). Así mismo, logra demostrar como dichas modificaciones estructurales logran incrementar su bioactividad *in vitro* medida como la unión al receptor con relación a la secuencia del glucagón humano natural (Tabla 1, Pág. 143-168) o como el incremento en la fluorescencia debido al aumento en la concentración de calcio inducida por el incremento en la producción de AMPc (en un ensayo equivalente al del ejemplo suplementario de la solicitud) (Ensayo II, Pág. 218) y además demuestra la relación entre la solubilidad y el pH para todas las variantes incluidas en D1 (Ensayo VIII, Pág. 219).

De igual manera como lo menciona el solicitante en su argumento una persona del campo técnico medianamente versada en la materia no puede predecir que la actividad de un péptido o una proteína pueda mantenerse al cambiar su punto isoeléctrico, lo cual queda demostrado en el ejemplo suplementario anexo por el solicitante, en donde se evidencia que en un amplio rango de puntos isoeléctricos que oscilan entre 4,22 a 8,12 las SEQ ID NO: 2, 3, 5, 11, 14, 16, 17, 19, 21, 23 a 27 y 29, presentan una actividad *in vitro* inferior que la del glucagón natural (SEQ ID NO:1), por lo que, la mera variación en el punto isoeléctrico de un péptido o proteína no puede relacionarse a un efecto terapéutico mejorado, ya que como se evidencia en la presente solicitud se ve afectada negativamente su bioactividad *in vitro*. Además, esta oficina no puede establecer el efecto terapéutico de los péptidos ya que no se presenta ningún ensayo *in vivo*, siendo incluso posible que el efecto terapéutico sea comprometido negativamente debido a la gran variabilidad estructural entre los derivados y la SEQ ID NO: 1.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0006308 el 27 de septiembre de 2017 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “DERIVADOS DE GLUCAGÓN”.

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

Página 6 de 7



Resolución N° **44692**

Ref. Expediente N° NC2017/0006308

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “DERIVADOS DE GLUCAGÓN”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a HANMI PHARM. CO. LTD., 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 10 de septiembre de 2019

