

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

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 4 de julio de 2018, con el N° NC2018/0006982, por HANMI PHARM CO., LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "AGONISTA TRIPLE DE RECEPTORES DE GLUCAGÓN/GLP-1/GIP", que corresponde a la solicitud internacional PCT/KR2016/015554 del 30 de diciembre de 2016.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 832 el 10 de julio de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 8463, notificado el 21 de julio de 2020, 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° NC2018/0006982 el 16 de octubre de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 19 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 19 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0006982 el 16 de octubre de 2020, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar medicamentos, que puedan activar los receptores de GLP-1, GIP y glucagón para controlar los niveles de glucosa en sangre y reducir el peso corporal.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un polipéptido aislado que tiene actividad sobre el receptor de glucagón, receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).

6.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.*

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

- La reivindicación 12 no es clara porque menciona *“en el que, en las Formulas Generales 1 a 3 (...)”*, pero en la reivindicación 1 solo se menciona la Formula general 1. Adicionalmente, no tiene sustento porque según la Tabla 1 el anillo se forma solamente cuando Xaa16 es E y Xaa20 es K y no con cualquier otra combinación de aminoácidos.

6.3. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de diciembre de 2015, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de 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
D2	US2013203659	“GLP1 compounds”	08 de agosto de 2013
D4	US20120288511	“Glucagon/GLP-1 receptor co-agonists”	15 de noviembre de 2012

El documento D2¹ divulga compuestos análogos a GLP-1 para el tratamiento de desórdenes metabólicos, el mejoramiento de la expresión y secreción de la insulina (Resumen, Reivs. 1-27).

El documento D4² divulga compuestos análogos al glucagón que comprenden modificaciones de la secuencia de aminoácidos nativa (SEQ ID NO: 2) y que tienen

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/2f/a7/a3/a6965ac56b7e9c/US20130203659A1.pdf>

²<https://patentimages.storage.googleapis.com/30/ed/23/bb4742cbf05a14/US20120288511A1.pdf>

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

actividades para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) (Resumen, Figs. 1-6, 8A-9, Párrs. [0161], [0169]). Así mismo, este documento menciona que dichos compuestos análogos al glucagón comprenden en su secuencia de aminoácidos sustituciones en la posición 2, donde la serina puede ser reemplazadas por ácido aminobutírico (Aib) y sustituciones en la posición 16, donde la serina puede ser reemplazada por aminoácidos E o G (Párrs. [0161], [0169]).

6.4. 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, el péptido reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), el cual comprende una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 1 a continuación: (...)”. (Radicado N° NC2018/0006982 del 16 de octubre de 2020).

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 D2 y D4 que representan el estado de la técnica:

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

Características esenciales	D2	D4
Un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), el cual comprende una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 1 a continuación Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Fórmula General 1, SEQ ID NO: 103)	El compuesto de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos (Formula IV, SEQ ID NO: 29) Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14- Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Xaa22- Xaa23-Xaa24-Xaa25-Xaa26-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30- Xaa31-Xaa32-Xaa33-Xaa34-Xaa35-Xaa36 (Reiv. 1)	Un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), el cual comprende la siguiente secuencia:
Xaa1 es H, 4-imidazoacetilo (CA) o Y	Xaa7 es L-H, D-H, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluoro-metil-histidina o α-metil-histidina	H (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa2 es G, ácido α-metil-glutámico o ácido aminoisobutírico (Aib);	Xaa8 es G, bAla (2-ácido amino-propiónico), 1-ácido amino-cilcopentano-carboxílico, 2-ácido aminoisobutírico (Aib) o un aminoácido alfa-alfa-di-sustituido	S (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa3 es Q;	Xaa9 es E, D, o K	Q (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

Xaa7 es, T o I;	Xaa13 es T o G	T (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa10 es L, Y, K, C o V;	Xaa16 es V, A, G, S, T, L, I, Y, E, D, W o K	Y (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa12 es K, S o I;	Xaa18 es S, A, G, T, L, I, V, E, D, W, Y, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, ácido alfa, gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;	K (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa13 es Q, Y, A o C;	Xaa19 es Y, F, W, E, D, Q, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxy-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico;	Y (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa14 es L, M o Y;	Xaa20 es L, A, G, S, T, I, V, E, D, M, W, Y, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico;	L (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa15 es C, D, E o L;	Xaa21 es E, D, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico;	D (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa16 es G, E o S;	Xaa22 es G, A, S, T, L, I, V, E, D, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico;	Aib, (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa17 es Q, R, I, E, C, K;	Xaa23 es Q, N, R, E, D, K, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico;	K (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa18 es A, Q, R o H;	Xaa24 es A, G, S, T, L, I, V, R, E, D, L, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, o alfa, ácido gamma-diaminobutírico, ácido homoglutámico;	R (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa19 es A, Q, C o V;	Xaa25 es A, G, S, T, L, I, V, E, D, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, o alfa, ácido gamma-diaminobutírico, ácido homoglutámico;	A (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa20 es K, Q o R;	Xaa26 es K, Homolisina, R, Q, E, D, H, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico;	K (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

Xaa21 es E, Q, L, C o D;	Xaa27 es L, E, D, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico;	E (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa23 es I o V;	Xaa29 es I, L, V, A, F, D, E, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico;	V (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa24 es A, Q, C, N, D o E;	Xaa30 es A, G, S, T, L, I, V, E, D, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico;	C (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa27 es V, L, K;	Xaa33 es V, G, A, S, T, L, I, E, D, o K	L (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa28 es C, K, A, N, D;	Xaa34 es N, K, R, E, D, o H	D (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa29 es C, G, Q, T, E o H;	Xaa35 es G, A, S, T, L, I, V, E, D, o K;	G (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)
Xaa30 es C, G, K o H o está ausente; y R1 es C, GKKNWVKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107) o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108), o está ausente; en la que: m es C, P o G-P; y n es C, G, S o H-G, o está ausente	Xaa36 es G, R, K, E, D, o H; No menciona	G (SEQ ID NO: 75, Fig. 3) PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 75, Fig. 3)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto para el tratamiento de desórdenes metabólicos que comprende un análogo de GLP-1 que tiene como secuencia de aminoácidos la fórmula IV (SEQ ID NO: 29, Resumen, Reivs. 1-27), este documento también divulga que dicho compuesto presenta actividad en la reducción de los niveles de glucosa y en el mejoramiento de la expresión y secreción de la insulina (Párr. [0468]-[0474]), enseñando su eficacia en ensayos *in vivo* (Ejemplos 3 y 9, Figs. 12 a 14).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el péptido divulgado de D2 consiste en los residuos 3 y la porción R1 de la fórmula 1; en la que: Xaa3 es Q y R1 es C, GKKNWVKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107) o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108), o está ausente; en la que: m es -Cys-, -Pro- o -Gly-Pro-; y n es -Cys-, -Gly-, -Ser- o -His-Gly, o está ausente.

No hay efecto técnico asociado a incluir Q en Xaa3 y un R1 que es C, GKKNWVKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107) o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108), o está ausente; en donde: m es -Cys-, -Pro- o -Gly-Pro-; y n es -Cys-, -Gly-, -Ser- o -His-Gly, o está ausente en el péptido aislado. Toda vez que, no se evidencian pruebas técnicas que se atribuyan a esta característica y que representen un avance frente al documento D2.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido conocido en D2 con el fin de obtener un péptido alternativo?

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

Sin embargo, el documento D4 enseña péptidos aislados que tiene actividad para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa (GIP), el cual comprende la siguiente secuencia: PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, Fig. 3, Tabla 2B), como se muestra en la figura 1. Así mismo, el documento D4 divulga la formación de un anillo entre un residuo de E en la posición 16 y un residuo de K en la posición 20 (Pág. 15, Párr. [0153]). Por lo tanto, incluir la región PSSGAPPPS y Q en la posición 3 de un péptido aislado, ya está divulgado en el documento D4.

>US20120288511A1_75
HSQGTFTSDYSKYLDXKRAKEFVCWLLDGGPSSGAPPPS
>US20120288511A1_76
HSQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVCWLLDGGPSSGAPPPS

Figura 1. Secuencia con SEQ ID NO: 75 y SEQ IN NO: 76 divulgada en documento D4. Se resalta el aminoácido Q en la posición 3 y el fragmento PSSGAPPPS.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la secuencia PSSGAPPPS y el aminoácido Q en la posición 3 del documento D4 en el péptido de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona métodos para mejorar la secreción de insulina en el tratamiento del síndrome metabólico y composiciones farmacéuticas que comprenden el péptido (Reivs. 24-27).

Las reivindicaciones dependientes 3 a 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al péptido aislado de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

En el presente caso, el péptido reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 19 está referida a: “Un péptido aislado que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 11, 12, 13, 53, 54, 79, 80, 83, 84, 90 y 91.” (Radicado N° NC2018/0006982 del 16 de octubre de 2020).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 19, y las reveladas en los documentos D2 y D4 que representan el estado de la técnica:

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D4
Un péptido aislado que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 11, 12, 13, 53, 54, 79, 80, 83, 84, 90 y 91.	Un péptido aislado GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos (Formula IV, SEQ ID NO: 29) Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Xaa26-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Xaa32-Xaa33-Xaa34-	Un péptido aislado que comprende una secuencia PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 75, Fig. 3).

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

	Xaa35-Xaa36 (Reiv. 1), en donde Xaa7 es L-H, D, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluoro-metil-histidina o α-metil-histidina, Xaa8 es G, bAla (2-ácido amino-propiónico), 1-ácido amino-cilcopentano-carboxílico, 2-ácido aminoisobutírico (Aib) o un aminoácido alfa-alfa-di-sustituido, Xaa9 es E, D, o K, Xaa13 es T o G, Xaa16 es V, A, G, S, T, L, I, Y, E, D, W o K, Xaa18 es S, A, G, T, L, I, V, E, D, W, Y, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, ácido alfa, gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico; Xaa19 es Y, F, W, E, D, Q, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxy-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico; Xaa20 es L, A, G, S, T, I, V, E, D, M, W, Y, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico; Xaa21 es E, D, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico; Xaa22 es G, A, S, T, L, I, V, E, D, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutirico, o ácido homoglutámico; Xaa23 es Q, N, R, E, D, K, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico; Xaa24 es A, G, S, T, L, I, V, R, E, D, L, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, o alfa, ácido gamma-diaminobutírico, ácido homoglutámico; Xaa25 es A, G, S, T, L, I, V, E, D, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, o alfa, ácido gamma-diaminobutírico, ácido homoglutámico; Xaa26 es K, Homolisina, R, Q, E, D, H, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido alfa,	
--	--	--

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

	ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico; Xaa27 es L, E, D, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico; Xaa29 es I, L, V, A, F, D, E, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico; Xaa30 es A, G, S, T, L, I, V, E, D, K, Homolisina, Ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-Homoglutámico, alfa, ácido gamma-diaminobutírico, o ácido homoglutámico; Xaa33 es V, G, A, S, T, L, I, E, D, o K; Xaa34 es N, K, R, E, D, o H; Xaa35 es G, A, S, T, L, I, V, E, D, o K; Xaa36 es G, R, K, E, D, o H	
--	---	--

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 19 porque divulga un compuesto para el tratamiento de desórdenes metabólicos que comprende un análogo de GLP-1 que tiene como secuencia de aminoácidos la formula IV (SEQ ID NO: 29, Resumen, Reivs. 1-27), este documento también divulga que dicho compuesto presenta actividad en la reducción de los niveles de glucosa y en el mejoramiento de la expresión y secreción de la insulina (Párr. [0468]-[0474]), enseñando su eficacia en ensayos *in vivo* (Ejemplos 3 y 9, Figs. 12 a 14).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 19 y el péptido divulgado de D2 consiste en las secuencias con SEQ ID NO: 11, 12 y 13, 53, 54, 79, 80, 83, 84, 90 y 91.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017_116204_83	XXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQC-----	30
WO_2017_116204_53	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQC-----	30
WO_2017_116204_79	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQKC-----	31
WO_2017_116204_90	XXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQKC-----	31
WO_2017_116204_84	XXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEC-----	30
WO_2017_116204_54	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEC-----	30
WO_2017_116204_80	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEKC-----	31
WO_2017_116204_91	XXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEKC-----	31
WO_2017_116204_13	XGEGTFISDYSIQLDEIAVQDFVEWLLAQKPSSGAPPPSHG	41
WO_2017_116204_11	XGEGTFTSDL SKYLD SRRQQLFVQWLKAGGPSSGAPPPSHG	41
WO_2017_116204_12	XGEGTFISDL SKYMD EQAVQLFVEWLMAGGPSSGAPPPSHG	41
	***** :* : **:* *	

Figura 2. Alineamiento entre secuencias con SEQ ID NO: 11, 12, 13, 53, 54, 79, 80, 83, 84, 90 y 91.

No hay efecto asociado a incluir las secuencias SEQ ID NO: 11, 12, 13, 53, 54, 79, 80, 83, 84, 90 y 91 (Figura 2) en el péptido aislado. Toda vez que, no se evidencian pruebas

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

técnicas que se atribuyan a dichas secuencias que representen un avance frente al documento D2. Adicionalmente, no se evidencian pruebas técnicas asociadas a la inclusión arbitraria de los aminoácidos HG en el extremo C-terminal en las secuencias 11, 12 y 13.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido conocido en D2 con el fin de obtener un péptido alternativo?

Sin embargo, el documento D4 enseña un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Adicionalmente, menciona péptidos que comprenden la secuencia: PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, Fig. 3). Por lo tanto, incluir secuencias alternativas en el péptido aislado, ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a péptidos aislados que comprenden actividad co-agonista alta. A manera de ejemplo, el péptido con la SEQ ID NO: 75 presenta actividad alta para el receptor de glucagón de 257% y modesta para el receptor GLP-1 DE 19% (Tabla 2B).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir secuencias alternativas de péptidos del documento D4 en el péptido de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 19. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona métodos para mejorar la secreción de insulina en el tratamiento del síndrome metabólico y composiciones farmacéuticas que comprenden el péptido (Reivs. 24-27).

6.5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las reivindicaciones

El solicitante afirma que *“En respuesta a las objeciones del Examinador, el Solicitante ha realizado las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:*

- La reivindicación 1 se ha modificado eliminando el ácido glutámico (Glu, E) de Xaa3 y la metionina (Met, M) de Xaa27, y la reivindicación 19 se ha eliminado.
- La reivindicación 13 se ha modificado para limitar las secuencias del péptido a SEQ ID Nos 1 a 10, 14 a 52, 55 a 78, 81, 82, 85 a 89 y 92 a 102.
- Las reivindicaciones 12 y 14 a 17 se han modificado eliminando la expresión “cualquiera de”, haciéndolas depender sólo de la reivindicación 1.

Adjuntamos copia de trabajo del nuevo juego de reivindicaciones para que puedan ver con facilidad todas las modificaciones realizadas.

En consecuencia, se entienden por superadas las objeciones realizadas en contra de la claridad de las reivindicaciones hechas por el Examinador.”

Se aclara que, si bien el solicitante realiza una modificación al capítulo reivindicatorio como respuesta al Oficio 8463 en el cual presenta 19 reivindicaciones, las objeciones por



Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

falta de claridad persisten, toda vez que, la reivindicación 12 menciona “*en el que, en las Fórmulas Generales 1 a 3 (...)*”, pero en la reivindicación 1 solo se menciona la Formula general 1. Adicionalmente, esta reivindicación no tiene sustento porque no está probada la formación del anillo con cualquier residuo en las posiciones 16 y 20, sino únicamente cuando 16 es E y 20 es K (Tabla 1 de la descripción).

Argumentos frente a novedad y nivel inventivo

El solicitante afirma que “*(...) Dado que la nueva reivindicación 1 ahora especifica que Xaa3 es Gln, la reivindicación 13 se ha modificado para limitar la secuencia del péptido a las secuencias SEQ ID NOS: 1 a 10, 14 a 52, 55 a 78, 81, 82, 85 a 89, and 92 a 102, excluyendo SEQ ID NOS: 11 a 13, 53, 54, 79, 80, 83, 84, 90, y 91.*”

Se aclara que, de acuerdo con las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio mediante radicado N° NC2018/0006982 del 16 de octubre de 2020, se supera la objeción por novedad.

El solicitante afirma que “*(...) el Examinador indica que la secuencia PSSGAPPPS presente al final puede derivarse fácilmente de D4. Sin embargo, el cliente quiere hacer ver al Examinador que la presente invención no puede derivarse de la simple aplicación de la secuencia PSSGAPPPS de D4 a D2 en base a lo siguiente:*

En la preparación de los co-agonistas, D4 tiene las siguientes premisas técnicas (i) a (iv) (párrafo <0008>):

- *Un residuo de aminoácido acilado o alquilado en la posición 10;*
- *Un aminoácido promotor de alfa-hélice en la posición 16;*
- *Un aminoácido alifático en posiciones 17 y/o 18; y*
- *Uno o más aminoácidos cargados.*

[0008] In one aspect, the glucagon analog comprises a modified amino acid sequence of SEQ ID NO: 2 comprising the following amino acid modifications: (i) an acylated or alkylated amino acid residue (e.g., an amino acid covalently linked to a C4 to C30 acyl or alkyl group), preferably at position 10, (ii) an alpha helix promoting amino acid at position 16 of SEQ ID NO: 2, (iii) an aliphatic amino acid (e.g., a small aliphatic amino acid) at position 17 and/or 18, and (iv) one or more charged amino acids (e.g., one or more negative-charged residues) C-terminal to position 27.

La SEQ ID NO: 75, mencionada por el Examinador, incluye serina del isómero D en Xaa2 y, en particular, Aib en Xaa16. Estos residuos sustituidos se describen como la sustitución con aminoácidos promotores de hélice alfa en la descripción de D4 (párrafo <0011>), y los ejemplos de D4 confirman que la presencia de estos aminoácidos promotores de hélice alfa forman parte de potentes coagonistas del receptor GCG / GLP-1 (párrafo <0340>).

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

positions 12 through 29 of SEQ ID NO: 2. In some specific embodiments, the glucagon analog comprises a modified amino acid sequence of SEQ ID NO: 2, wherein three or all of the amino acids located at positions 16, 17, 20, and 21 of SEQ ID NO: 2 are substituted with alpha helix promoting amino acids. In some exemplary embodiments, the glucagon analog

[0340] This example demonstrated that glucagon analogs comprising at least three alpha helix promoting amino acids are potent glucagon/GLP-1 receptor co-agonists.

Es decir, la SEQ ID NO: 75 es simplemente una de las secuencias preparadas para probar un efecto resultante de la presencia de Aib en Xaa16. D4 no demuestra que la SEQ ID NO 75 tenga un efecto excelente como un co-agonista, y, de hecho, se ha demostrado que la actividad relativa de la secuencia a GLP-1 no es alta.

Más bien, desde una perspectiva general, D4 enseña que un derivado debe modificarse para tener todas las constituciones técnicas (i) a (iv) para que sea un coagonista de GCG / GLP-1 tan potente. Sin embargo, la SEQ ID NO: 75 no tiene todas estas constituciones técnicas y, por consiguiente, no se ha confirmado que tenga una potente actividad coagonista.

Por consiguiente, no hay motivación para especificar la SEC ID NO: 75, que no exhibe la actividad más alta como coagonista, entre los derivados preparados en D4. Además, aplicar la secuencia PSSGAPPPS, que es simplemente la secuencia terminal de SEQ ID NO: 75, a D2 no puede ser una guía para llegar a la presente invención.

Además, con respecto a la reivindicación 20, las secuencias especificadas en la reivindicación 20 no se describen de ninguna manera en D2 o D4; tras una revisión detallada de las secuencias, las secuencias de la reivindicación 20 difieren de las de D2 y D4 en las posiciones 13, 17 a 19, 24 y 27, y 30+, como se muestra en la lista siguiente; y por consiguiente, las SEQ ID NOS: 11, 12, 13, 53, 54, 79, 80, 83, 84, 90 y 91, especificadas en la reivindicación 20, no pueden obviamente derivarse de D2 o D4.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017_116204_83	XXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQC-----	30
WO_2017_116204_53	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQC-----	30
WO_2017_116204_79	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQC-----	31
WO_2017_116204_90	XXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQC-----	31
WO_2017_116204_84	XXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEC-----	30
WO_2017_116204_54	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEC-----	30
WO_2017_116204_80	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEC-----	31
WO_2017_116204_91	XXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEC-----	31
WO_2017_116204_13	XGEGTFTSDYSIQLDIEIVQDFVEWLLAQKPSSGAPPPSHG	41
WO_2017_116204_11	XGEGTFTSDLKYLDSSRRQQLFVQILKAGGPSSGAPPPSHG	41
WO_2017_116204_12	XGEGTFTSDLKYMDEQAVQLFVEWLMAGGPSSGAPPPSHG	41
	**** * * * : * : * : * * *	

Resumiendo, en respuesta a las indicaciones del examinador de que D2 divulga la mayoría de las características del péptido reivindicado, y que una ligera diferencia entre

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

las dos invenciones puede derivarse de una combinación de la presente invención y D4, las reivindicaciones pendientes se han modificado para aclarar la diferencia respecto a D2, y con respecto a la característica que ha sido indicada por el examinador como derivada de D4, no existe una motivación razonable para aplicar la SEQ ID NO: 75 de D4 a D2, considerando las características técnicas incluidas en D4.

En consecuencia, el pliego de reivindicaciones es inventivo y con base en las modificaciones realizadas 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 Presente Invención, así como tampoco es evidente para un experto en la materia deducir las mismas a partir de una combinación de estos documentos, 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, el documento D2 enseña un compuesto para el tratamiento de desórdenes metabólicos que comprende un análogo de GLP-1 que tiene como secuencia de aminoácidos la formula IV (SEQ ID NO: 29, Resumen, Reivs. 1-27). Y el documento D4 enseña un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), el cual comprende la siguiente secuencia: PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, Fig. 3). Por lo tanto, incluir la región PSSGAPPPS en un péptido aislado, ya está divulgado en el documento D4. Por lo que, la invención no presenta nivel inventivo. Adicionalmente, el solicitante no enseña en el capítulo descriptivo concentraciones de los diferentes péptidos que demuestren unión de los péptidos reclamado por el receptor de glucagón, receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Así como, tampoco se enseña la concentración efectiva del 50% de los diferentes péptidos reclamados, de acuerdo con la tabla 2, que permita predecir una mayor potencia frente a valores de referencia del péptido natural.

Asimismo, contrario a lo afirmado por el solicitante, el documento D4 sí enseña que el péptido de SEQ ID NO: 75 presenta una actividad co-agonista alta para el receptor de glucagón (257%) y modesta para el receptor GLP-1 (19%) (Tabla 2B), no obstante, estas actividades son superiores a las reportadas por el solicitante en la Tabla 2 para las SEQ ID NO: 11, 12, 13, 53, 54, 79, 80, 83, 84, 90, 91. Adicionalmente, como ya se mencionó, no existe evidencia de un efecto asociado a la selección arbitraria de estas secuencias o sustituciones, puesto que D2 ya divulga péptidos tri-agonistas y demuestra adicionalmente su eficacia *in vivo*. Asimismo, el documento D4 refiere las principales modificaciones para obtener co-agonistas potentes, por lo que una persona normalmente versada en la materia, sí se vería motivada a modificar los péptidos conocidos en D2 según las enseñanzas del documento D4 para llegar a la materia reclamada.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0006982 el 07 de noviembre de 2019 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "PÉPTIDO QUE SE UNE A UN RECEPTOR DE GLUCAGÓN, UN RECEPTOR DE PÉPTIDO DE TIPO GLUCAGÓN 1 (GLP-1) Y UN RECEPTOR DE POLIPÉPTIDO INSULINOTRÓPICO DEPENDIENTE DE GLUCOSA".

Resolución N° 78527

Ref. Expediente N° NC2018/0006982

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

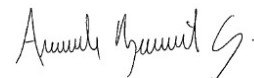
RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “PÉPTIDO QUE SE UNE A UN RECEPTOR DE GLUCAGÓN, UN RECEPTOR DE PÉPTIDO DE TIPO GLUCAGÓN 1 (GLP-1) Y UN RECEPTOR DE POLIPÉPTIDO INSULINOTRÓPICO DEPENDIENTE DE GLUCOSA”.

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 7 de diciembre de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2020.12.07
12:01:17 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

