

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 20986

Ref. Expediente N° NC2021/0001290

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 5 de febrero de 2021 con el N° NC2021/0001290, por IMMUNITY PHARMA LTD., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPUESTOS PEPTÍDICOS Y USOS TERAPÉUTICOS DE LOS MISMOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/IL2019/050774 del 10 de julio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 919 el 26 de febrero de 2021, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que no desvirtúa la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A.S. - LAFRANCOL S.A.S.

En primer lugar, el opositor afirma que: *“La solicitud de la referencia incumple los requisitos materiales de patentabilidad (Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial), establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en términos que serán explicados a continuación (...).*

La solicitud de patente tramitada en el expediente de la referencia, NC2021/0001290, señala la siguiente prioridad: IL20180260555 del 11/07/2018, la que determine la valoración de cumplimiento de los requisitos de novedad y nivel inventivo.

Pretende el solicitante obtener privilegio de patente sobre un péptido aislado que no tiene más de diez aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula X1-X2-X3-X4-X5-X6 (SEQ ID NO: 17),

- (i) en el que X1 es prolina, o un análogo o derivado de la misma;*
 - (ii) en el que X2 es prolina, o un análogo o derivado de la misma;*
 - (iii) en el que X3 se selecciona del grupo de alanina, valina, leucina, cisteína, isoleucina, metionina y un derivado o análogo de los mismos;*
 - (iv) en el que X4 se selecciona del grupo que consiste en alanina, valina, serina y un derivado o análogo de las mismas;*
 - (v) en el que X5 es cualquier aminoácido;*
 - (vi) en el que X6 prolina o un análogo o derivado de la misma; y*
 - (vii) en el que el péptido es capaz de reducir la cantidad de pérdida de peso del bazo y/o timo inducida por dexametasona en un ratón.*
- Igualmente indica dicho péptido aislado, que tiene una longitud de 6 o 7 aminoácidos (...).*

Resolución N° 20986

Ref. Expediente N° NC2021/0001290

Continúa el opositor manifestado que: *“Asimismo, reivindica el péptido aislado, en el que el orden de la secuencia está invertido y todos los aminoácidos son del tipo D.*

El péptido aislado anterior, para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la apoptosis.

De igual forma, el péptido aislado anterior, en el que dicha enfermedad asociada con la apoptosis es una enfermedad inflamatoria o degenerativa.

Finalmente, se reivindica una composición farmacéutica que comprende el péptido de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores como un agente activo y un portador fisiológicamente aceptable (...).”

Por otro lado, el opositor menciona con relación a la novedad y el nivel inventivo de la solicitud que: *“Arte anterior más cercano e incidencia sobre el nivel inventivo de la solicitud.*

a) WO2006021954

Esta publicación del 02.03.2006, invocando prioridad sobre la solicitud US20040603255 del 23.08.2004 y titulada “Peptide inhibitors for mediating stress responses”, revela un péptido que comprende un epítipo inmunorreactivo con un anticuerpo antiidiotípico dirigido contra un anticuerpo anti-p53, en el que el anticuerpo anti-p53 es inmunorreactivo con al menos una parte del dominio regulador del extremo C-terminal de p53, y en el que el péptido presenta al menos una actividad seleccionada entre actividad anti-apoptótica y actividad antiinflamatoria.

Así como también reivindica el péptido anterior, en el que el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NOS: 1-4, un análogo, un derivado y un fragmento activo del mismo.

También protege el péptido anterior, en el que el derivado tiene una secuencia de aminoácidos como se indica en cualquiera de las SEQ ID NOS: 5-8.

La memoria descriptiva indica según determinadas realizaciones, el péptido comprende un total de aproximadamente 5 a 25 aminoácidos, preferiblemente el péptido comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 aminoácidos, preferiblemente de aproximadamente 7 a 12 aminoácidos.

En determinadas realizaciones particulares, la presente invención proporciona péptidos novedosos que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 4, análogos, derivados o fragmentos activos de los mismos que tienen actividad antiapoptótica y / o anti -actividad inflamatoria. Los péptidos de la presente invención son los siguientes:

SEQ ID NO: 1 - LPPLPYP, denominado Stressin-1;

SEQ ID NO: 2 - DLSTDALHYRTA, designado Stressin-2;

SEQ ID NO: 3 - HPTNQQLWRWP, designado Stressin-3;

SEQ ID NO: 4 - SSLSVD YPTRY, designado Stressin-4 (...).”

Aunado a lo anterior, el opositor afirma que: *“b) Dimri, Rachel. et al. Specific Inhibition of Glucocorticoid-Induced Thymocyte Apoptosis by Substance P. The Journal of Immunology, 2000, 164. pp 2479-2486.*

Esta publicación revela el nivel de IκB (molécula inhibidora de NF-κB) fue disminuido por SP, conservado a un nivel relativamente alto con HC, y cuando tanto SP como HC

Resolución N° 20986

Ref. Expediente N° NC2021/0001290

estuvieron presentes, el efecto SP dominó. La intensidad del efecto SP, tanto in vivo como in vitro, su especificidad, su inhibición por el antagonista de SP, así como la presencia previamente documentada de SP y su receptor en el timo sugieren que SP podría ser un antagonista fisiológico de la potente apoptosis de timocitos inducida por GC (...).

Continúa el opositor manifestado que: “c) US2016038571

Esta publicación del 11.02.2016, invocando prioridad sobre la solicitud US201462033766 del 06.08.2014 y titulada “Method and compositions for treatment of calcineurin-related diseases”, revela un método para tratar una enfermedad relacionada con la proteína serina / treonina fosfatasa, comprendiendo el método los pasos de: administrar a un sujeto una composición que interrumpe la interacción entre un inhibidor de proteína y una proteína serina / treonina fosfatasa en el sujeto, en donde el inhibidor de proteína inhibe al menos una función de la proteína serina / treonina fosfatasa; aumentando la función de la proteína serina / treonina fosfatasa en comparación con la función antes de la administración y disminuyendo un síntoma de la enfermedad relacionada con la proteína serina / treonina fosfatasa, tratando así al sujeto de la enfermedad (...).

Finaliza el opositor indicando que: “Por todos los antecedentes expuestos, es evidente que la solicitud tramitada en el expediente NC2021/0001290 carece de nivel inventivo, pues los compuestos peptídicos y usos terapéuticos de los mismos se deriva en forma obvia del arte previo y resultaría fácilmente alcanzable para una persona medianamente versada en la materia técnica respectiva.

Por todo lo anterior, rogamos se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene”.

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A.S. - LAFRANCOL S.A.S.

El solicitante no dio respuesta.

Respuesta de la Oficina

Al respecto, esta Oficina se permite manifestar con relación a la falta de novedad y nivel inventivo de la solicitud, que las anterioridades citadas por el opositor, que corresponden a los documentos WO2006021954; Dimri R. *et al.*, 2000¹; US2016038571; y US2007197444, no desvirtúan la patentabilidad de la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado (Radicado bajo el N° NC2024/0000259 el 15 de enero de 2024). En este sentido, esta Oficina se permite aclarar que WO2006021954 divulga péptidos que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 4, análogos, derivados o fragmentos activos de estos que tienen actividad anti - apoptótica y/o anti - inflamatoria (Página 6, líneas 28 a 32). En algunas realizaciones, se menciona el péptido de LPPLPYP (SEQ ID NO: 1), denominado Stressin-1 (Página 7, línea 1); Dimri R. *et al.*, 2000 divulga la posibilidad de que la sustancia neuropeptídica P (SP) pueda servir como antagonista de la apoptosis inducida por glucocorticoides (GC). De hecho, la SP inhibió la apoptosis inducida por hidrocortisona (HC) de timocitos CD4+ CD8+ en ratones, tanto *in vivo* como *in vitro* (Resumen); US2016038571 divulga una composición para tratar una enfermedad relacionada con la proteína serina/treonina fosfatasa que incluye una molécula que se une a una proteína inhibidora de la proteína serina/treonina fosfatasa, en la que se incrementa la función de

¹Dimri R. *et al.*, 2000. Specific inhibition of glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis by substance P. *J Immunol.* Vol. 164(5):2479-86. Recuperado desde: doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2479.

Resolución N° 20986

Ref. Expediente N° NC2021/0001290

esta. En determinadas realizaciones, la molécula tiene afinidad para unirse al menos a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo seleccionado de las SEQ ID NO: 1-19, y sustituciones conservadoras de estas (Párr. [0016]); y US2007197444 divulga un polipéptido aislado que comprende toda o parte de la secuencia de aminoácidos $AAAD_{X1}Y_{X2}QWL_{X3X4X5}GP_{X6}SGRPPP_{X7}$, (SEQ ID NO: 4) en donde X_n representa un aminoácido que se encuentra en la posición n , comprendiendo el polipéptido un Trp-cage, en el que el polipéptido se une a células endoteliales humanas y este comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 447 a SEQ ID NO: 529, y SEQ ID NO: 541 a SEQ ID NO: 551, y SEQ ID NO: 58 (Párr. [0005 - 0008] - Reivs. 1 a 3). En este punto, esta Oficina se permite aclarar que, ninguna de las mencionadas anterioridades divulga inhibidores peptídicos para mediar las respuestas al estrés celular e inmunitario, con las características técnicas esenciales estructurales reclamadas por el solicitante en la reivindicación independiente de producto, es decir, un péptido sintético que consiste en una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 21. No obstante, vale aclarar que el documento WO2006021954 menciona, en realizaciones particulares, el péptido LPPLPYP de SEQ ID NO: 1, denominado Stressin-1 (Página 7, línea 1) el cual corresponde al mismo péptido corto de 7 aminoácidos caracterizado por la SEQ ID NO: 2 que el solicitante modificó para mejorar de manera significativa su capacidad para reducir la cantidad de pérdida de peso del bazo y/o timo inducido por dexametasona en ratones (Página 6, líneas 28 a 32 - Página 7, línea 1). Sin embargo, dicha anterioridad no sugiere sustituir en el péptido LPPLPYP, la prolina (P) en la posición X_5 por una alanina (A) para obtener los péptidos sintéticos de la invención caracterizados por las SEQ ID NO: 4 (LPPLAYP) y SEQ ID NO: 21 (d-LPPLAYP); y, adicionalmente, suprimir la leucina (L) en la posición X_1 para obtener el péptido sintético de SEQ ID NO: 18 (PPLAYP) reclamado. Por consiguiente, el objeto reivindicado, cumple con el requisito de novedad a la luz de las enseñanzas de dichas anterioridades.

Por otro lado, esta Oficina se permite manifestar que los péptidos sintéticos desarrollados en la presente solicitud, demuestran efectos técnicos inesperados que no podrían derivarse, bajo ninguna circunstancia, de forma obvia a partir de la combinación de las enseñanzas divulgadas en las publicaciones citadas por el opositor. En este sentido, esta Oficina desea resaltar que el producto reclamado comprende los siguientes efectos técnicos: (i) el péptido de SEQ ID NO: 4 generó un efecto significativo en la reducción de la pérdida de peso del bazo y del timo inducida por dexametasona, así como en la reducción de la pérdida del recuento celular, en un modelo de ratones BALB/c para examinar la capacidad de los péptidos candidatos para rescatar células de linfocitos de la apoptosis (Ejemplo 1, Fig. 1); (ii) los péptidos de SEQ ID NO: 4 y 18 demostraron una mejora significativa en la reducción de la cantidad de pérdida de peso del bazo y/o timo inducida por dexametasona en ratones, en comparación con el péptido de control multiprolina LPPLPYP (SEQ ID NO: 2) divulgado en el estado de la técnica. Además, el número de células del bazo es significativamente mayor en ratones a los que se les administró el péptido de SEQ ID NO: 4 y 18, en comparación con los ratones a los que se les administró el péptido de control (SEQ ID NO: 2). Todos estos efectos son indicativos de que los péptidos reivindicados tendrán una ventaja terapéutica sobre el péptido de control (SEQ ID NO: 2) para el tratamiento de la ELA. (Ejemplo 2, Fig. 2); y (iii) el péptido de SEQ ID NO: 21 demostró reducir el peso del bazo y el número de células del bazo (después de la administración de dexametasona) en comparación con ratones a los que se les administraron péptidos que tenían diferentes sustituciones en la posición 5 (LPPLVYP, LPPLHYP y LPPLDYP) y también en comparación con el control (SEQ ID NO: 2) (Resultados experimentales – Radicado N° NC2021/0001290 del 23 de agosto de 2023). En consecuencia, los inhibidores peptídicos para mediar las respuestas al estrés celular e inmunitario reclamados en la presente invención, cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de las anterioridades citadas por el opositor.

Resolución N° 20986

Ref. Expediente N° NC2021/0001290

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 16683 de 11 de octubre de 2023, 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.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2024/0000259 el 15 de enero de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 3 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.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 3 incluidas en el radicado N° NC2024/0000259 el 15 de enero de 2024 superan las objeciones del Artículo 30 de la Decisión 486 por falta de claridad y sustento en las reivindicaciones, las cuales fueron requeridas mediante Oficio N° 16683 de 11 de octubre de 2023, dado que, se ha limitado la materia reclamada a los péptidos sintéticos que consisten en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 18 y SEQ ID NO: 21. Así mismo, se superan las objeciones del Artículo 28 de la Decisión 486 por falta de suficiencia en la descripción, puesto que, los inhibidores peptídicos para mediar las respuestas al estrés celular e inmunitario reclamados se encuentran descritos de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva y pueden ser reproducidos por la persona normalmente versada en la materia.

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”*.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 3 incluidas en el radicado bajo el N° NC2024/0000259 el 15 de enero de 2024, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un péptido sintético que consiste en una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 21, que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2006021954 en que en el péptido multiprolina LPPLPYP (SEQ ID NO: 1), también conocido como IPL344 y Stressin-1), divulgado en dicha anterioridad, se sustituye la prolina (P) en la posición X₅ por una alanina (A) en las SEQ ID NO: 4 (LPPLAYP), SEQ ID NO: 18 (PPLAYP); y SEQ ID NO: 21 (d-LPPLAYP). Adicionalmente, el péptido sintético de SEQ ID NO: 18 (PPLAYP) reclamado presenta una delección de la leucina (L) en la posición X₁.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos técnicos: (i) el péptido de SEQ ID NO: 4 generó un efecto significativo en la reducción de la pérdida de peso del bazo y del timo inducida por dexametasona, así como en la reducción de la pérdida del recuento celular, en un modelo de ratones BALB/c para examinar la capacidad de los péptidos candidatos para rescatar células de linfocitos de la apoptosis (Ejemplo 1, Fig. 1); (ii) los péptidos de SEQ ID NO: 4 y 18 demostraron una mejora significativa en la reducción de la cantidad de pérdida de peso del bazo y/o timo inducida por dexametasona en ratones, en comparación con el péptido de control multiprolina LPPLPYP (SEQ ID NO: 2) divulgado en el estado de la técnica. Además, el número de células del bazo es significativamente mayor en ratones a los que se les administró el péptido de SEQ ID NO: 4 y 18, en comparación con los ratones a los que se les administró el péptido de control (SEQ ID NO: 2). Todos estos efectos son indicativos de que los péptidos reivindicados tendrán una ventaja terapéutica sobre el péptido de control (SEQ ID NO: 2) para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Ejemplo 2, Fig. 2); y (iii) el péptido

Resolución N° 20986

Ref. Expediente N° NC2021/0001290

de SEQ ID NO: 21 demostró reducir el peso del bazo y el número de células del bazo (después de la administración de dexametasona) en comparación con ratones a los que se les administraron péptidos que tenían diferentes sustituciones en la posición 5 (LPPLVYP, LPPLHYP y LPPLDYP) y también en comparación con el control (SEQ ID NO: 2) (Resultados experimentales – Radicado N° NC2021/0001290 del 23 de agosto de 2023).

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 3 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0001290 el 23 de agosto de 2023 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “INHIBIDORES PEPTÍDICOS PARA MEDIAR LAS RESPUESTAS AL ESTRÉS CELULAR E INMUNITARIO”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

**“INHIBIDORES PEPTÍDICOS PARA MEDIAR LAS RESPUESTAS AL ESTRÉS
CELULAR E INMUNITARIO”**

Clasificación IPC: C07K 7/06, C07K 7/08, A61K 38/00.

Reivindicaciones: 1 a 3 incluidas en el radicado bajo el N° NC2024/0000259 el 15 de enero de 2024, de acuerdo con el Anexo N° 1.

Titular: IMMUNITY PHARMA LTD.

Dirección: 28 MERON STREET 9076424 MEVASSERET ZION, ISRAEL.

Inventores: Eran OVADIA y Avi BEN-SHIMON.

Prioridad N°: 11/07/2018, IL (ISRAEL), 260555.

Solicitud internacional N°: PCT/IL2019/050774

Fecha: 10 de julio de 2019.

Vigente desde: 10 de julio de 2019

Hasta: 10 de julio de 2039.

ARTÍCULO 3: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

Resolución N° 20986

Ref. Expediente N° NC2021/0001290

ARTÍCULO 4: Notificar el contenido de la presente resolución a IMMUNITY PHARMA LTD., y en calidad de Opositor a LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la 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 26 de abril de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.04.26
23:01:07 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Resolución N° 20986

Ref. Expediente N° NC2021/0001290

ANEXO N° 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un péptido sintético que consiste en una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 21.
2. El péptido sintético de la reivindicación 1, que consiste en la secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 21.
3. Una composición farmacéutica que comprende el péptido sintético de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 como un agente activo y un portador fisiológicamente aceptable.