

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9860

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 04-033093-00003-0000 Fec: 2005-04-25 17:43:42

Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra: 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALI

Act 539 PETICION Folios: 2

Tramite: 011
Evento: 379
Actuación: 538

Referencia : Expediente No. 04033093
Asunto : Solicitud de patente para: "PÉPTIDOS QUE ACTÚAN COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 Y COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL GLUCAGÓN Y SUS MÉTODOS DE USO FARMACÉUTICO"
Solicitante : BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION
Fecha de Solicitud : 7 de Abril de 2004
Publicada en : Gaceta 557 del 31 de Octubre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo II del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$194.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 35582 del 28 de diciembre de 2005.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo, para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá,
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 14125-841-005-1
JDF/JDF/ID-000077/WPC14125

267

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 23,909
FECHA : MARZO 27 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-039083-00000-0000 Fac: 2006-04-25 17:43:43
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE/II Eje 379 FASENACIONALI
Act 638 PETICION Folios: 2

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49935723	27/03/2006	37,939,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	194,000.00
		TOTAL :	\$ 194,000.00

SON: CIENTO NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



060 14125-841-005-1

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-033093

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **557** DE
FECHA **31 DE OCTUBRE DE 2005** EL TERMINO HABIL EÑALADO POR LA
LEY EXPIRA EL **27 DE ENERO DEL 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO__ **X** _____



US006268343B1

(12) **United States Patent**
Knudsen et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,268,343 B1**
(45) Date of Patent: **Jul. 31, 2001**

(54) **DERIVATIVES OF GLP-1 ANALOGS**

(75) **Inventors:** Liselotte Bjerre Knudsen, Valby; Per Olaf Huusfeldt, København K; Per Franklin Nielsen, Værløse; Niels C. Kaarsholm, Vanløse; Helle Birk Olsen, Allerød; Søren Erik Bjørn, Lyngby; Freddy Zimmerdahl Pedersen; Kjeld Madsen, both of Værløse, all of (DK)

(73) **Assignee:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd (DK)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** 09/258,750

(22) **Filed:** Feb. 26, 1999

Related U.S. Application Data

- (63) Continuation-in-part of application No. 09/038,432, filed on Mar. 11, 1998, now abandoned, which is a continuation-in-part of application No. 08/918,810, filed on Aug. 26, 1997, now abandoned, and a continuation-in-part of application No. PCT/DK97/00340, filed on Aug. 22, 1997
- (60) Provisional application No. 60/035,904, filed on Jan. 24, 1997, provisional application No. 60/036,226, filed on Jan. 25, 1997, provisional application No. 60/036,255, filed on Jan. 24, 1997, provisional application No. 60/082,478, filed on Apr. 21, 1998, provisional application No. 60/082,480, filed on Apr. 21, 1998, provisional application No. 60/082,802, filed on Apr. 23, 1998, and provisional application No. 60/084,357, filed on May 5, 1998.

(30) **Foreign Application Priority Data**

Aug. 30, 1996	(DK)	0931/96
Nov. 8, 1996	(DK)	1259/96
Dec. 20, 1996	(DK)	1470/96
Feb. 27, 1998	(DK)	0263/98
Feb. 27, 1998	(DK)	0264/98
Feb. 27, 1998	(DK)	0268/98
Feb. 27, 1998	(DK)	0272/98
Feb. 27, 1998	(DK)	0274/98
Apr. 8, 1998	(DK)	0508/98
Apr. 8, 1998	(DK)	0509/98

(51) **Int. Cl.⁷** A61K 39/16; A61K 38/26; C07K 14/00; C07K 14/605

(52) **U.S. Cl.** 514/12; 530/324

(58) **Field of Search** 530/324; 514/12

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,120,712	6/1992	Habener	514/12
5,512,549	4/1996	Chen et al.	514/12
5,545,618	8/1996	Buckley et al.	514/12
5,614,492	3/1997	Habener	514/12

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 708 179	4/1996	(EP)
WO 90/11296	10/1990	(WO)
WO 91/11457	8/1991	(WO)
WO 95/07931	3/1995	(WO)
WO 95/31214	11/1995	(WO)
WO 96/29342	9/1996	(WO)
WO 96/29344	9/1996	(WO)
WO 87/06941	11/1997	(WO)
WO 98/08531	3/1998	(WO)
WO 98/08871	3/1998	(WO)
WO 98/08873	3/1998	(WO)
WO 98/19698	5/1998	(WO)

OTHER PUBLICATIONS

Kim et al., (1994) J. of Pharma, Sciences 83(8):1175-1180.
 Clodfelter et al., (1998) Pharmaceutical Res. 15(2):254-262.

Primary Examiner—Michael Borin

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Steve T. Zelson, Esq.; Elias J. Lambiris, Esq.

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to GLP-1 derivatives having a lipophilic substituent, pharmaceutical compositions comprising same, and methods of making and using same. The GLP-1 derivatives of the present invention have a protracted profile of action.

40 Claims, 1 Drawing Sheet

31. Qualmann C, Nauck M, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W. Insulinotropic actions of intravenous glucagon-like peptide-1 [7-36 amide] in the fasting state in healthy subjects. *Acta Diabetologica*, 1995; 32:13-16.

32. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of GLP-1 (7-36amide) but not of synthetic human GIP in patients with type 2-diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91:301-307.

33. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalisation of fasting hyperglycaemia by exogenous GLP-1(7-36amide) in type 2-diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36:741-744.

34. Creutzfeldt W, Kleine N, Willms B, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide-1(7-36amide) in type 1 diabetic patients. *Diabetic Care* 1996; 19: 580-586.

35. Schjoldager BTG, Mortensen PE, Christiansen J, Orskov C, Holst JJ. GLP-1 (glucagon-like peptide-1) and truncated GLP-1, fragments of human proglucagon, inhibit gastric acid secretion in man. *Dig. Dis. Sci.* 1989; 35:703-708.

36. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 72-107amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993; 38:665-673.

37. Layer P, Holst JJ, Grandt D, Goebell H: Ileal release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): association with inhibition of gastric acid in humans. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1074-1082.

38. Layer P, Holst JJ. GLP-1: A humoral mediator of the ileal brake in humans? *Digestion* 1993; 54: 385-386.

39. Nauck M, Ettler R, Niedereichholz U, Orskov C, Holst JJ, Schmiegell W. Inhibition of gastric emptying by GLP-1(7-36 amide) or (7-37); effects on postprandial glycaemia and insulin secretion. *Abstract. Gut* 1995; 37 (suppl. 2); A124.

40. Schick RR, vorm Walde T, Zimmermann JP, Schusdziarra V, Classen M. Glucagon-like peptide 1—a novel brain peptide involved in feeding regulation. in Ditschuneit H, Gries FA, Hauner H, Schusdziarra V, Wechsler JG (eds.) *Obesity in Europe*. John Libbey & Company Ltd, 1994; pp. 363-367.

41. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Gøke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Møller M, Sheikh S. Brain GLP-1(7-36) amide receptors play a major role in regulation of food and water intake. *Am. J. Physiol.*, 1996, in press.

42. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the regulation of feeding. *Nature* 1996; 379; 69-72.

43. Willms B, Werner J, Creutzfeldt W, Orskov C, Holst JJ, Nauck M. Inhibition of gastric emptying by glucagon-like peptide-1 (7-36amide) in patients with type-2-diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37, suppl. 1: A118.

44. Larsen J, Jallad N, Damsbo P. One-week continuous infusion of GLP-1(7-37) improves glycaemic control in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45, suppl. 2: 233A.

45. Ritzel R, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Pharmacokinetic, insulinotropic, and glucagonostatic properties of GLP-1 [7-36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers. Dose-response relationships. *Diabetologia* 1995; 38: 720-725.

46. Deacon CF, Johnson AH, Holst JJ. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 952-957.

47. Deacon CF, Nauck MA, Tofft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ, 1995. Both subcutaneous and intravenously administered glucagon-like peptide-1 are rapidly degraded from the amino terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 44: 1126-1131.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to derivatives of GLP-1 (1-45) and analogs and/or fragments thereof. The GLP-1 derivatives of the present invention have interesting pharmacological properties, in particular they have a more protracted profile of action than the parent peptides. The GLP-1 derivatives of the present invention also have insulinotropic activity, ability to decrease glucagon, ability to suppress gastric motility, ability to restore glucose competency to beta-cells, and/or ability to suppress appetite/reduce weight.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

FIG. 1 shows the results of Circular Dichroism (CD) at 222 nm as a function of peptide concentration for native GLP-1 (7-37) and various GLP-1 derivatives of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

A simple system is used to describe fragments and analogues of GLP-1. For example, Gly⁸-GLP-1(7-37) designates a peptide which relates to GLP-1 by the deletion of the amino acid residues at positions 1 to 6 and substituting the naturally occurring amino acid residue in position 8 (Ala) by Gly. Similarly, Lys³⁴(N⁶-tetradecanoyl)-GLP-1(7-37) designates GLP-1 (7-37) wherein the ε-amino group of the Lys residue in position 34 has been tetradecanoylated. Where reference in this text is made to C-terminally extended GLP-1 analogues, the amino acid residue in position 38 is Arg unless otherwise indicated, the amino acid residue in position 39 is also Arg unless otherwise indicated and the optional amino acid residue in position 40 is Asp unless otherwise indicated. Also, if a C-terminally extended analogue extends to position 41, 42, 43, 44 or 45, the amino acid sequence of this extension is as in the corresponding sequence in human preproglucagon unless otherwise indicated.

GLP-1 Analogues

The term "an analogue" is defined herein as a peptide wherein one or more amino acid residues of the parent peptide have been substituted by another amino acid residue. In a preferred embodiment, the total number of different amino acids between the GLP-1 derivative and the corresponding native form of GLP-1 is up to fifteen, preferably up to ten amino acid residues, and most preferably up to six amino acid residues.

The total number of different amino acids between the derivative of the GLP-1 analogue and the corresponding native form of GLP-1 preferably does not exceed six. Preferably, the number of different amino acids is five. More preferably, the number of different amino acids is four. Even more preferably, the number of different amino acids is three.

peptides may be estimated from the concentration dependent fluorescence in the presence of appropriate dyes (e.g. Brito, R. & Vaz, W. (1986) *Anal. Biochem.* 152, 250-255).

That the derivatives have a partially structured micellar-like aggregate conformation in aqueous solutions makes them more soluble and stable in solution as compared to the native peptide. The increased solubility and stability can be seen by comparing the solubility after 9 days of standing for a derivative and native GLP-1(7-37) in a pharmaceutical formulation, e.g. 5 mM phosphate buffer, pH 6.9 added 0.1 M NaCl.

Circular Dichroism (CD) can be used to show that the GLP-1 derivatives have a certain partially structured conformation independent of their concentration. In contrast, for native GLP-1(7-37) an increase in the helix content is seen with increasing concentration, from 10-15% to 30-35% (at 500 μ M concentration) in parallel with peptide self-association. For the GLP-1 derivatives forming partially structured micellar-like aggregates in aqueous solution the helix content remains constant above 30% at concentrations of 10 μ M. The aggregated structured conformation is an inherent property of the derivative present in water or dilute aqueous buffer without the need for any additional structure-inducing components.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be prepared by conventional techniques, e.g. as described in Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 1985 or in Reington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995.

For example, injectable compositions of the GLP-1 derivative of the invention can be prepared using the conventional techniques of the pharmaceutical industry which involves dissolving and mixing the ingredients as appropriate to give the desired end product.

A composition for nasal administration of certain peptides may, for example, be prepared as described in European Patent No. 272097 (to Novo Nordisk A/S) or in WO 93/18785.

In a preferred embodiment of the present invention, the GLP-1 derivative is provided in the form of a composition suitable for administration by injection. Such a composition can either be an injectable solution ready for use or it can be an amount of a solid composition, e.g. a lyophilised product, which has to be dissolved in a solvent before it can be injected. The injectable solution preferably contains not less than about 2 mg/ml, preferably not less than about 5 mg/ml, more preferred not less than about 10 mg/ml of the GLP-1 derivative and, preferably, not more than about 100 mg/ml of the GLP-1 derivative.

Uses

The present invention also relates to the use of a GLP-1 derivative of the invention for the preparation of a medicament which has a protracted profile of action relative to GLP-1(7-37).

The present invention relates also to the use of a GLP-1 derivative of the invention for the preparation of a medicament with protracted effect for the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus.

The present invention also relates to the use of a GLP-1 derivative of the invention for the preparation of a medicament with protracted effect for the treatment of insulin dependent diabetes mellitus.

The present invention also relates to the use of a GLP-1 derivative of the invention for the preparation of a medicament with protracted effect for the treatment of obesity.

The present invention also relates to the use of a GLP-1 derivative of the present invention for treating insulin resistance.

The present invention also relates to the use of a GLP-1 derivative of the present invention for the preparation of a medicament with protracted effect for the treatment of obesity.

The present invention relates to a method of treating insulin dependent or non-insulin dependent diabetes mellitus in a patient in need of such a treatment, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a GLP-1 derivative of the present invention together with a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention relates to a method of treating obesity in a patient in need of such a treatment, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a GLP-1 derivative of the present invention together with a pharmaceutically acceptable carrier.

The particular GLP-1 derivative to be used and the optimal dose level for any patient will depend on the disease to be treated and on a variety of factors including the efficacy of the specific peptide derivative employed, the age, body weight, physical activity, and diet of the patient, on a possible combination with other drugs, and on the severity of the case.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be administered parenterally to patients in need of such a treatment. Parenteral administration may be performed by subcutaneous, intramuscular or intravenous injection by means of a syringe, optionally a pen-like syringe. Alternatively, parenteral administration can be performed by means of an infusion pump. A further option is a composition which may be a powder or a liquid for the administration of the GLP-1 derivative in the form of a nasal or pulmonary spray. As a still further option, the GLP-1 derivatives of the invention can also be administered transdermally, e.g. from a patch, optionally a iontophoretic patch, or transmucosally, e.g. buccally.

Methods of Production

The parent peptide can be produced by a method which comprises culturing a host cell containing a DNA sequence encoding the polypeptide and capable of expressing the polypeptide in a suitable nutrient medium under conditions permitting the expression of the peptide, after which the resulting peptide is recovered from the culture.

The medium used to culture the cells may be any conventional medium suitable for growing the host cells, such as minimal or complex media containing appropriate supplements. Suitable media are available from commercial suppliers or may be prepared of published recipes (e.g. in catalogues of the American Type Culture Collection). The peptide produced by the cells may then be recovered from the culture medium by conventional procedures including separating the host cells from the medium by centrifugation or filtration, precipitating the proteinaceous components of the supernatant or filtrate by means of a salt, e.g. ammonium sulphate, purification by a variety of chromatographic procedures, e.g. ion exchange chromatography, gel filtration chromatography, affinity chromatography, or the like, dependent on the type of peptide in question.

The DNA sequence encoding the parent peptide may suitably be of genomic or cDNA origin, for instance obtained by preparing a genomic or cDNA library and screening for DNA sequences coding for all or part of the peptide by hybridisation using synthetic oligonucleotide probes in accordance with standard techniques (see, for example, Sambrook, J, Fritsch, EF and Maniatis, T, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1989). The DNA sequence encoding the peptide may also be prepared synthetically by

established standard methods, e.g. the phosphoramidite method described by Beaucage and Caruthers, *Tetrahedron Letters* 22 (1981), 1859-1869, or the method described by Matthes et al., *EMBO Journal* 3 (1984), 801-805. The DNA sequence may also be prepared by polymerase chain reaction using specific primers, for instance as described in U.S. Pat. No. 4,683,202 or Saiki et al., *Science* 239 (1988), 487-491.

The DNA sequence may be inserted into any vector which may conveniently be subjected to recombinant DNA procedures, and the choice of vector will often depend on the host cell into which it is to be introduced. Thus, the vector may be an autonomously replicating vector, i.e. a vector which exists as an extrachromosomal entity, the replication of which is independent of chromosomal replication, e.g. a plasmid. Alternatively, the vector may be one which, when introduced into a host cell, is integrated into the host cell genome and replicated together with the chromosome(s) into which it has been integrated.

The vector is preferably an expression vector in which the DNA sequence encoding the peptide is operably linked to additional segments required for transcription of the DNA, such as a promoter. The promoter may be any DNA sequence which shows transcriptional activity in the host cell of choice and may be derived from genes encoding proteins either homologous or heterologous to the host cell. Examples of suitable promoters for directing the transcription of the DNA encoding the peptide of the invention in a variety of host cells are well known in the art, cf. for instance Sambrook et al., *supra*.

The DNA sequence encoding the peptide may also, if necessary, be operably connected to a suitable terminator, polyadenylation signals, transcriptional enhancer sequences, and translational enhancer sequences. The recombinant vector of the invention may further comprise a DNA sequence enabling the vector to replicate in the host cell in question.

The vector may also comprise a selectable marker, e.g. a gene the product of which complements a defect in the host cell or one which confers resistance to a drug, e.g. ampicillin, kanamycin, tetracycline, chloramphenicol, neomycin, hygromycin or methotrexate.

To direct a parent peptide of the present invention into the secretory pathway of the host cells, a secretory signal sequence (also known as a leader sequence, prepro sequence or pre sequence) may be provided in the recombinant vector. The secretory signal sequence is joined to the DNA sequence encoding the peptide in the correct reading frame. Secretory signal sequences are commonly positioned 5' to the DNA sequence encoding the peptide. The secretory signal sequence may be that normally associated with the peptide or may be from a gene encoding another secreted protein.

The procedures used to ligate the DNA sequences coding for the present peptide, the promoter and optionally the terminator and/or secretory signal sequence, respectively, and to insert them into suitable vectors containing the information necessary for replication are well known to persons skilled in the art (cf., for instance, Sambrook et al., *supra*).

The host cell into which the DNA sequence or the recombinant vector is introduced may be any cell which is capable of producing the present peptide and includes bacteria, yeast, fungi and higher eukaryotic cells. Examples of suitable host cells well known and used in the art are, without limitation, *E. coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, or mammalian BHK or CHO cell lines.

The GLP-1 derivatives of this invention can be used in the treatment of various diseases. The particular GLP-1 derivative to be used and the optimal dose level for any patient will depend on the disease to be treated and on a variety of factors including the efficacy of the specific peptide derivative employed, the age, body weight, physical activity, and diet of the patient, on a possible combination with other drugs, and on the severity of the case. It is recommended that the dosage of the GLP-1 derivative of this invention be determined for each individual patient by those skilled in the art.

In particular, it is envisaged that the GLP-1 derivative will be useful for the preparation of a medicament with a protracted profile of action for the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus and/or for the treatment of obesity.

The present invention is further illustrated by the following examples which, however, are not to be construed as limiting the scope of protection. The features disclosed in the foregoing description and in the following examples may, both separately and in any combination thereof, be material for realising the invention in diverse forms thereof.

EXAMPLES

The following acronyms for commercially available chemicals are used:

DMF: N,N-Dimethylformamide

DCC: N,N-Dicyclohexylcarbodiimide

NMP: N-Methyl-2-pyrrolidone

EDPA: N-Ethyl-N,N-diisopropylamine

EGTA: Ethylene glycol-bis(β -aminoethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid

GTP: Guanosine 5'-triphosphate

TFA: Trifluoroacetic acid

THF: Tetrahydrofuran

H-Glu(OH)-OBu^t: L-Glutamic acid α -tert-butyl ester

Cac-ONSu: Decanoic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

Cap-ONSu: Octanoic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

Lau-ONSu: Dodecanoic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

Myr-ONSu: Tetradecanoic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

Pal-ONSu: Hexadecanoic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

Ste-ONSu: Octadecanoic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

Abbreviations:

PDMS: Plasma Desorption Mass Spectrometry

MALDI-MS: Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Mass Spectrometry

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

amu: atomic mass units

Lit-Glu(ONSu)-OBu^t: N ^{α} -Lithochoyl-L-glutamic acid α -t-butyl ester γ -2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

Cap-Glu(ONSu)-OBu^t: N ^{α} -Octanoyl-L-glutamic acid α -t-butyl ester γ -2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

Cac-Glu(ONSu)-OBu^t: N ^{α} -Decanoyl-L-glutamic acid α -t-butyl ester γ -2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

Lau-Glu(ONSu)-OBu^t: N ^{α} -Dodecanoyl-L-glutamic acid α -t-butyl ester γ -2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

Myr-Glu(ONSu)-OBu^t: N ^{α} -Tetradecanoyl-L-glutamic acid α -t-butyl ester γ -2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester

-continued

<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: mutagen

<400> SEQUENCE: 2
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> SEQ ID NO 3
<211> LENGTH: 31
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: mutagen

<400> SEQUENCE: 3
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Lys Gly
20 25 30

<210> SEQ ID NO 4
<211> LENGTH: 31
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: mutagen

<400> SEQUENCE: 4
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Gly
20 25 30

<210> SEQ ID NO 5
<211> LENGTH: 32
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: mutagen

<400> SEQUENCE: 5
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Gly Arg
20 25 30

<210> SEQ ID NO 6
<211> LENGTH: 33
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: mutagen

<400> SEQUENCE: 6
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Arg
20 25 30

Lys

<210> SEQ ID NO 7

274
274

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D.C., 9 de noviembre de 2007

Abogado
Emilio Ferrero

ASUNTO

Radicación 04-33093
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios 010 **15935**

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/US02/31693

Fecha de Presentación Internal.

04/10/2002

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 195 a 247 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 262 a 263 como se radicó inicialmente.
- 1.3. Figuras: Folios: 248 a 261 como se radicó inicialmente.
- 1.4. Prioridad: 05/10/2001, Estados Unidos, US60/327.730

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Péptidos que actúan como agonistas del receptor del GLP-1 y como antagonistas del receptor del receptor del Glucagon y sus métodos de uso farmacológico".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en polipéptidos que actúan como agonistas del receptor del GLP-1 y como antagonistas del receptor del Glucagón.

Reivindicación 1, 8-10: Un polipéptido seleccionado del grupo integrado por las SEC ID NOS:6 a 32, y sus fragmentos, derivados y variantes funcionalmente equivalentes. SEC ID NO:25. SEC ID NO:26. SEC ID NO:27.

Reivindicación 2: Un polinucleótido que codifica una secuencia polipeptídica de la reivindicación 1, o una variante degenerada del mismo.

Reivindicación 3: Un vector que comprende un polinucleótido de la reivindicación 2.

Reivindicación 4: Una célula huésped que comprende un vector de la reivindicación 3.

Reivindicación 5: Un método para la producción de un polipéptido, que comprende:
a) cultivar la célula huésped de la reivindicación 4 en condiciones adecuadas para la expresión de dicho polipéptido; y
b) recuperar el polipéptido del cultivo de la célula huésped.

Reivindicación 6: Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido de la reivindicación 1 en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Reivindicación 7: Una composición para terapia génica que comprende un polinucleótido de la reivindicación 2 en combinación con un vector para terapia génica terapéuticamente efectivo.

Reivindicación 11: Un anticuerpo purificado que se une específicamente al polipéptido de la reivindicación 1.

Reivindicaciones 12-17: Uso de un péptido que sea agonista del receptor de GLP-1 y antagonista del Glucagón (SEQ No. 6 a 32) para la fabricación de un medicamento para tratamiento de un trastorno metabólico (pre-diabetes y/o diabetes) en un mamífero (humano).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una terapia única tipo péptido agonista del receptor de GLP-1 y antagonista del receptor de Glucagón que supere todos los inconvenientes de los tratamientos actuales.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona polipéptidos que funcionan como agonistas del receptor del GLP-1 y como antagonistas del receptor del Glucagón.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC C12N 15/001, C07K 16/00, A01N 37/18.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

El capítulo descriptivo carece de suficiencia al no incluir datos comparativos con el estado de la técnica que demuestren las ventajas de la invención y que evidencien el efecto sorprendente asociado con la misma. Igualmente no se presenta evidencia del desarrollo y evaluación experimental de todos los polipéptidos reclamados, ni de sus productos relacionados (p.e. composiciones).

En este mismo sentido, según el problema técnico planteado en la solicitud no aparece a lo largo de todo el capítulo descriptivo una demostración sobre la solución positiva de esta problemática.

En consecuencia, el desarrollo experimental y los resultados presentados son insuficientes, además de ser poco claros y presentarse de manera incompleta.

Por último se presentan secuencias con diferente No. de identificación pero que son iguales en su cadena de aminoácidos (p.e. secuencias 25=26=27).

De esta manera, la descripción presentada no cumple con los requisitos establecidos en el art. 28 de la Decisión 486.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio en general carece de concisión y claridad por cuánto:

- 1) se realiza la reclamación de la invención de manera amplia (el polipéptido se define mediante posibilidades estructurales variadas, las composiciones que los contienen no se definen según sus componentes y proporciones y el método de obtención de los mismos se reclama según etapas totalmente conocidas en el estado de la técnica) y mediante la utilización de términos imprecisos y vagos (p.e. *variantes, fragmentos, derivados*), lo que no permite establecer las propiedades nuevas e inventivas de la misma;
- 2) las cláusulas 8, 9 y 10 repiten la misma materia ya que las secuencias de aminoácidos 25, 26 y 27 presentadas son iguales;
- 3) se reclama material sin sustento descriptivo suficiente.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

4. **No es una invención** (artículo 15 D 486 literal a)-f) (según causal)

Teniendo en cuenta que bajo la legislación colombiana el material biológico tal como se encuentra en la naturaleza no se considera una invención y que en la solicitud en estudio se reclaman polipéptidos que pueden corresponder con partes o con el todo de moléculas naturales (reivindicaciones 1-12), esta materia no podría ser susceptible de patente. El hecho de producirlos sintética o recombinantemente no hace que difieran de las moléculas naturales.

De tratarse de desarrollos realizados en el laboratorio deben poder diferenciarse de las moléculas naturales, mostrando las modificaciones realizadas, que confieren novedad e inventiva a las mismas. De no ser así, las secuencias que correspondan con los naturales deberán excluirse.

Igualmente para un anticuerpo purificado, producido por métodos naturales, ya que éste puede considerarse como un producto que procede de la naturaleza.

De esta manera y de acuerdo a lo establecido en el artículo 15 de la Decisión 486 el contenido de las citadas reivindicaciones no es patentable.

5. **Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso** (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 12-17 reclaman el uso un péptido que sea agonista del receptor de GLP-1 y antagonista del Glucagón para la fabricación de un medicamento para tratamiento de un trastorno metabólico en un mamífero; según la norma comunitaria los usos no son materia susceptible de patente.

De esta manera y de acuerdo a lo establecido los artículos 14 y 21 de la Decisión 486 la materia de las reivindicaciones 12-17 no se considera patentable.

6. **Determinación del Estado de la Técnica**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 05/10/2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US6268343	"Derivatives of GLP-1 analogs"	31/07/2001

7. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 reclama un polipéptido seleccionado del grupo integrado por las SEC ID NOS: 6 a 32, sus fragmentos, derivados y variantes funcionalmente equivalentes y la cláusula 5 reivindica un método de 2 etapas para obtención de los mismos que comprende el cultivo de una célula huésped transformada con un vector y la recuperación del polipéptido a partir de dicho cultivo:

Comparando la solicitud en estudio con el documento US6268343 (D1) es evidente que la materia comprendida es igual, ya que el documento D1 divulga tanto polipéptidos agonistas de GLP-1 y antagonistas de Glucagón (por la definición de los mismos (ver resumen)), que corresponden con variantes funcionales o derivados de las secuencias reclamadas (ver descripción y lista de secuencias) y sus productos relacionados, como un método para la producción de los mismos que comprende las etapas mencionadas por la solicitud en estudio (ver Columna 170 y 171).

En consecuencia ya existía en el estado de la técnica un producto y su método de obtención con los elementos técnicos esenciales reclamados por la solicitud en estudio; es decir que, un polipéptido agonista de GLP-1 y antagonista de Glucagón y su método de obtención a partir de transformación de células a través de un vector con la secuencia objetivo y su posterior recuperación era previamente conocido y por lo tanto no puede concebirse como un concepto novedoso.

De esta manera y de acuerdo con lo anterior el método reclamado no puede ser considerado como nuevo y por lo tanto no cumple con el requisito de novedad establecido en el artículo 16 de la Decisión 486.

7.2. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

Las reivindicaciones 3, 4, 6 y 7 reclaman un vector, una célula huésped y composiciones farmacéuticas según las secuencias específicas de los polipéptidos de la cláusula 1 (SEQ. No. 6-32) y las cláusulas 8-10 reivindican polipéptidos de secuencia SEQ No. 25=26=27.

Considerando: 1) que en la solicitud en estudio no se evidencia un efecto técnico sorprendente relacionado con las secuencias específicas aminoácidas de los polipéptidos reclamados; 2) que el documento D1 divulga polipéptidos análogos de GLP-1, agonistas del mismo y antagonistas de Glucagón y su método de producción por medio técnicas de clonación y recombinación convencionales, así como sus

productos relacionados (vector, célula huésped) y derivados (composiciones); 3) que D1 es el estado de la técnica más cercano y que la única diferencia que se presenta se refiere a las secuencias específicas de los polipéptidos y, 4) que el concepto de desarrollar variaciones de péptidos naturales o sintéticos, específicamente de GLP-1, en el laboratorio para mejorar su actividad y/o el efecto buscado era ampliamente conocido en el estado de la técnica al momento de la invención, ésta solo puede reconocerse como una alternativa a los péptidos presentes en el estado de la técnica al tiempo de su reclamación.

De esta manera, según el estado de la técnica, siendo el problema técnico persistente, sin evidencia concluyente de un efecto técnico extraordinario, y teniendo en cuenta que los productos y procedimientos relacionados en la solicitud eran del conocimiento de un técnico medio al momento de la invención, el desarrollo reclamado se deriva evidentemente del estado de la técnica y por lo tanto carece de actividad inventiva.

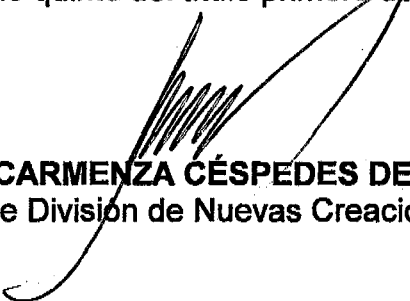
8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9111457	1-17	Novedad Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 12 JUL 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 2112	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202081
-------------------------------------	---