

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SI
CARRERA 4 No
BOGOTA 8, COI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

281
281
11
50
60
60

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04.033.093
Asunto : Solicitud patente para: **PÉPTIDOS QUE ACTÚAN
COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL GLP-1 Y COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL GLUCAGON Y SUS
MÉTODOS DE USO FARMACOLÓGICO**
Solicitante : **BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION**
Clase : A01N 037/018, C07K 016/000
Fecha solicitud: 07 de abril de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 15935 notificado por fijación en lista del 07 de Diciembre de 2007.

2. Mediante memorial radicado el 3 de Marzo de 2008 solicité plazo de treinta (30) días para atender oficio No. 15935.

3. Mediante oficio No. 15935 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 Descripción

De acuerdo con el Examinador, el capítulo descriptivo carece de suficiencia al no incluir datos comparativos con el estado de la

282
282

técnica que demuestren las ventajas de la invención y que evidencien el efecto sorprendente asociado con la misma. De la misma manera se menciona que no se presenta evidencia del desarrollo y evaluación experimental de todos los polipéptidos reclamados, ni de sus productos relacionados.

De acuerdo con esto último, el Examinador considera que en la descripción no aparece una demostración sobre la solución al problema técnico y que el desarrollo experimental y los resultados son insuficientes, poco claros y están incompletos.

Otra observación realizada es que se presentan secuencias con diferente número de identificación pero que son iguales en su cadena de aminoácidos.

3.2 Reivindicaciones

Para el capítulo reivindicatorio se presenta objeción de concisión y claridad por las siguientes razones:

- Se reclama la invención de manera amplia, además se utilizan términos imprecisos y vagos, lo que no permite establecer las propiedades nuevas e inventivas de la misma.
- Las cláusulas 8,9 y 10 repiten la misma materia ya que las secuencias de aminoácidos 25, 26 y 27 presentadas son iguales.
- Se reclama material sin sustento descriptivo suficiente.

3.3 No es una invención

Su Despacho considera que la presente invención no es patentable bajo la legislación colombiana, al constituir polipéptidos que pueden corresponder con partes o con el todo de moléculas naturales (reivindicaciones 1-12).

283
283

3.4 Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

Se objetan las reivindicaciones 12-17 porque reclaman el uso de un péptido que es agonista del receptor de GLP-1 y antagonista del glucagón, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno metabólico en un mamífero.

3.5 Novedad

Para la evaluación de novedad, el Examinador considera que el documento US6268343 (D1: Derivatives of GLP-1 analogs) afecta la patentabilidad de esta solicitud porque *es evidente que la materia comprendida es igual, ya que el documento D1 divulga tanto polipéptidos agonistas de GLP-1 y antagonistas de glucagón... que corresponden con variables funcionales o derivados de las secuencias reclamadas y sus productos relacionados, como un método para la producción de los mismos que comprende las etapas mencionadas por la solicitud en estudio.*

3.6 Nivel inventivo

De acuerdo con el Examinador, existe falta de nivel inventivo porque en la solicitud no se evidencia un efecto técnico sorprendente relacionado con las secuencias específicas aminoacídicas de los polipéptidos reclamados y porque el documento D1 divulga polipéptidos análogos de GLP-1, agonistas del mismo y antagonistas del glucagón y su método de producción por medio de técnicas de clonación y recombinación convencionales, así como sus productos relacionados. Otra objeción respecto a D1 es que la única diferencia con respecto a esta solicitud son las secuencias específicas de los polipéptidos. Una última objeción menciona que 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.

284
284

4. Con el fin de subsanar las objeciones presentadas, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y comentarios:

4.1 Modificación de la solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones.

Las modificaciones realizadas fueron las siguientes:

- Se especifica en la reivindicación 1, que el polipéptido funciona como agonista del receptor GLP-1 y antagonista del receptor del glucagón que consiste en una secuencia seleccionada de las secuencias ID Nos: 6 a 32 y a los fragmentos y derivados funcionalmente equivalentes del mismo.
- En la reivindicación 2, se elimina la expresión "o una variante degenerada del mismo".
- Se eliminan las reivindicaciones 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17 con el objeto de superar las objeciones referentes a los usos.
- Se especifica una nueva reivindicación 11 dependiente de la reivindicación 6 y nuevas reivindicaciones 12, 13 y 14, dependientes de la nueva reivindicación 11. Estas reivindicaciones están soportadas en la descripción.
- Se especifica una nueva reivindicación 15 para el polipéptido de SEC ID Nos. 6 a 32.

285
285

- De acuerdo con lo anterior las reivindicaciones están ahora numeradas de la 1 a la 15. Con las reivindicaciones eliminadas vienen a ocupar su lugar las reivindicaciones especificadas.

Aclaraciones sobre la solicitud

El problema técnico que se plantea en la presente solicitud puede ser resumido de la siguiente manera:

Era necesario inventar nuevos tratamientos para mantener normal (es decir, glucosa-dependiente) la secreción de insulina.

El péptido de glucagón 1 (GLP-1 por sus siglas en inglés: Glucagon-like peptide) y el glucagón juegan ambos papeles importantes en la homeóstasis global de la glucosa. GLP-1 disminuye las concentraciones de glucosa en el plasma, mediado por una secreción de insulina glucosa-dependiente, mientras que el glucagón incrementa las concentraciones de glucosa en plasma.

Dado que el rol de GLP-1 es promover secreciones de insulina reguladas en glucosa en el páncreas, el receptor agonista GLP-1 tiene un valor potencial en el tratamiento de enfermedades como la diabetes. Adicionalmente, el receptor antagonista de glucagón debería probar su valor en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 dado el rol del glucagón en el incremento de la glucosa en el plasma gracias al estímulo de la glicogenolisis y la gluconeogénesis.

Por esto es deseable resolver el problema tecnológico de encontrar nuevos tratamientos para mantener normal (es decir, glucosa-dependiente) la secreción de insulina para tratar aberraciones en la homeóstasis de la glucosa, como la diabetes, a través del diseño y la producción, por síntesis química o recombinación un péptido terapéutico que funcione como agonista de GLP-1 y antagonista de glucagón *in vivo*. Cada uno de los péptidos de la presente invención provee esta función dual.

CAVELIER

ABOGADOS

286
286

Particularmente, los polipéptidos de la presente invención son útiles al estimular la liberación de insulina desde las células beta pancreáticas en una manera glucosa-dependiente y reduciendo la secreción glucagón-mediada de glucosa desde el riñón, generando así una opción de tratamiento para aquellos individuos afectados por un desorden metabólico como la diabetes, la hiperglicemia, glucosa en ayunas estropeada, tolerancia a la glucosa estropeada, estados pre-diabéticos y obesidad.

Cada uno de los péptidos de la presente invención es sintético con estructuras de aminoácidos diferentes a la de los péptidos naturales. Ver tabla 2 de la descripción (páginas 33 y 34) para una comparación de las secuencias de los polipéptidos reivindicados con los polipéptidos naturales.

De acuerdo con lo anterior, una solución positiva a la cuestión técnica son los polipéptidos reivindicados, cada uno de los cuales funciona como agonista del receptor GLP-1 y como antagonista del receptor de glucagón y consiste de una secuencia novedosa seleccionada del grupo que consiste de las SEC (secuencias) ID Nos: 6 a 32 y los fragmentos funcionalmente equivalentes de las mismas.

Mi representada ha reducido el alcance de los péptidos reivindicados, al remover los términos "variantes degeneradas" y "variantes" de las reivindicaciones que se presentan en esta oportunidad. Con respecto a las definiciones de fragmentos y derivados de los polipéptidos reivindicados, se desea hacer notar que éstas se encuentran dentro de la descripción como se indica a continuación:

- La descripción define el término "fragmento" (página 9, último párrafo) como: los polipéptidos fragmentarios, derivados, variantes y análogos retienen sustancialmente la misma función o actividad biológica que, por ejemplo, los polipéptidos que se muestran en la SEC ID Nos: 6-32.

- 287
287
- La descripción define la frase "sustancialmente la misma función o actividad biológica" (página 9, último párrafo y página 10, primer párrafo) como: es aproximadamente del 30% al 100% (es decir, el 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ó 100%) o más de la misma actividad biológica del polipéptido de extensión completa con el cual se compara.
 - La descripción define el término "derivado" (página 10, segundo párrafo) como: los derivados incluyen a polipéptidos de la invención que han sido modificados químicamente para otorgarles una estructura y/o función adicional. Por ejemplo, puede agregarse polietilenglicol (PGE) o un ácido graso a un polipéptido para mejorar su vida media. Se pueden construir también polipéptidos de fusión que confieran una especificidad de blanco o una actividad adicional, según se describe con mayor detalle más adelante.

En vista de las definiciones claras presentadas y con las modificaciones realizadas a las reivindicaciones, el alcance de éstas esta limitado y claramente demarcado.

Respecto a la objeción presentada para las secuencias SEC ID NO: 25, SEC ID NO: 26 y SEC ID NO: 27 se aclara que éstas hacen referencia a distintos polipéptidos. Aunque estos tres polipéptidos comparten la misma secuencia base de aminoácidos (HSQGTFTSDYARYEDARRAREFIKWLVRGRC), la SEQ ID NO:26 contiene una molécula 22KD PEG unida al terminal C, mientras que la SEQ ID NO: 27 contiene la molécula 43KD PEG unida al terminal C y por último la SEQ ID NO: 25 no contiene una molécula PEG.

4.2 No es una invención

Para subsanar la objeción de la no-patentabilidad de la presente invención, al constituir polipéptidos que se presentan en la naturaleza, se aclara lo siguiente:

288
288

Cada uno de los péptidos de la presente invención es sintético y posee una estructura de aminoácidos diferente a aquella presente en los péptidos naturales. Ver tabla 2 de la descripción (páginas 33 y 34) para una comparación de las secuencias de los polipéptidos reivindicados con los polipéptidos naturales.

Adicionalmente, los péptidos de la presente invención son novedosos y no se encontraban en la naturaleza. Como se discute arriba, nótese que la característica que distingue los polipéptidos reivindicados de aquellos encontrados en la naturaleza, es: los polipéptidos reivindicados contienen las propiedades funcionales de ambos agonista receptor de GLP-1 y antagonista del receptor de glucagón, en un polipéptido nuevo diseñado que tiene la estructura de una de las secuencias siguientes, SEC ID NO: 6 a 32.

De la misma manera, los datos presentes en la descripción son suficientes para caracterizar técnicamente los polipéptidos reivindicados con respecto a los polipéptidos naturales, ya que son novedosos.

De acuerdo con lo anterior, los polipéptidos reivindicados son novedosos y por lo tanto los anticuerpos reclamados son también novedosos.

4.3 Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

Como se indicó anteriormente, las reivindicaciones 12-17 han sido eliminadas.

4.4 Novedad

Respecto a la objeción de falta de novedad de la presente invención, se hace notar que los péptidos reivindicados no son idénticos a aquellos del documento D1. La estructura de los polipéptidos reivindicados es seleccionada del grupo que consiste de las secuencias SEC ID Nos: 6 a

32 y los fragmentos funcionalmente equivalentes y derivados funcionalmente equivalentes de las mismas, que actúan tanto como agonistas del receptor GLP1, como antagonistas del receptor de glucagón. Las estructuras de los polipéptidos reivindicados son notablemente diferentes de las que se reivindican en D1, que incluye derivados de 1,4-tiazino-2-carbonitrilo de estructura I como se describe en D1. Los datos en la descripción demuestran que estos son polipéptidos nuevos.

4.5 Nivel inventivo

Para subsanar esta objeción, se aclara que de los péptidos enseñados por D1 pocos, o ninguno tiene las dos propiedades de ser agonista del receptor de GLP-1 y antagonista del receptor glucagón. Además, ninguno de los péptidos presente en D1 tiene la misma estructura de los polipéptidos reivindicados en la presente invención.

Teniendo en cuenta la explicación anterior, se encuentra probado que la presente invención no se encuentra anticipada por D1 en sus características técnicas y en consecuencia, dicho documento no es una anterioridad válida susceptible de afectar su novedad y nivel inventivo.

De esta manera, las objeciones de falta de novedad y nivel inventivo se deben tener por superadas.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

6. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.