

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-171916- -00006-0000

Fecha: 2014-02-25 11:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIIII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

L. Olarte
. Moure

Agudelo
A. Parra
Acosta
s Rincón
Guevara
o Moure

Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Santiago Uribe

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 12-171.916

Solicitud de patente de invención titulada: "NUEVOS PÉPTIDOS ACTIVOS PARA EL RECEPTOR DEL PÉPTIDO INSULINOTRÓPICO DEPENDIENTE DE LA GLUCOSA (GIP-R) Y EL RECEPTOR DEL PÉPTIDO-1 SIMILAR AL GLUCAGÓN (GLP-1-R) Y SELECTIVOS SOBRE EL RECEPTOR DE GLUCAGÓN (GLUC-R)"

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY.

Nuestra Ref.: P2012/000073

RESPUESTA AL OFICIO No. 19566, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 042

DE FECHA 22 DE OCTUBRE DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado voluntariamente el 08 de febrero de 2013, del

cual se eliminó la antigua Reivindicación 14, de tal forma que el nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto consta de 13 reivindicaciones.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora argumenta que el título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es poco específico al no hacer referencia al tipo de análogos proporcionados y los métodos son convencionales; en adición, el uso terapéutico que se indicó inicialmente no es patentable según el artículo 20 de la Decisión 486, por lo cual se sugiere el siguiente título: *“Péptidos análogos de GIP selectivos sobre Gluc-R”* o formular un nuevo título según la corrección necesaria.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que el título de la solicitud se modificó de la siguiente manera:

“NUEVOS PÉPTIDOS ACTIVOS PARA EL RECEPTOR DEL PÉPTIDO
INSULINOTRÓPICO DEPENDIENTE DE LA GLUCOSA (GIP-R) Y EL RECEPTOR DEL
PÉPTIDO-1 SIMILAR AL GLUCAGÓN (GLP-1-R) Y SELECTIVOS SOBRE EL RECEPTOR
DE GLUCAGÓN (GLUC-R)”

3. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 14 no es clara porque la expresión “otros agentes terapéuticos”, es imprecisa, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la antigua Reivindicación 14 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

4. a- La Examinadora señala que las solicitudes de patente WO2010/016940 (D1) y WO2010/011439 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora sostiene que D1 divulga una variedad de análogos sintéticos del Péptido Insulinotrópico dependiente de glucosa, “GIP” que contienen de 28-43 residuos o aminoácidos

con unión covalente a PEG y con grupo C-terminal, opcionalmente amidado y composiciones farmacéuticas que los contienen destinadas al tratamiento de diversos desórdenes del metabolismo de la glucosa, entre ellos diabetes mellitus no insulina-dependiente. El efecto que presentan algunos de los péptidos es su estabilidad en plasma de hasta >72 horas (tabla 2) y capacidad de inducir la secreción de insulina (tabla 3).

Sumado a lo anterior, la Examinadora establece que D2 reporta una variedad de péptidos análogos del Glucagón agonistas o co-agonistas de GIP y/o GLP-1 (Secuencia ID NO: 1 y variantes de ésta, reivindicaciones 1-115) con igual o mayor capacidad de activación de receptores GIP-R/GLP-1-R (Secuencia ID NO: 3), de GIP-R (Secuencia ID NO: 4, reivindicación 116) o del receptor GLP-1-R (Secuencia ID NO: 2, reivindicación 118) que las moléculas nativas. Dichos péptidos presentan modificaciones como sustitución de los residuos 16 y 20 por un residuo α,α -disustituido (Reivindicación 7), además de expansiones C-terminal de 1-19 residuos con acilación/alquilación (Secuencia ID NO: 1), y composiciones farmacéuticas que los contienen, destinadas al tratamiento de diabetes y obesidad. El efecto que presentan algunos de los péptidos es su inducción de pérdida de peso, prevención de ganancia del mismo y control de los niveles de glucosa.

Partiendo de la información contenida en los documentos ante citados, la Examinadora establece que D1, considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, divulga una variedad de análogos sintéticos del péptido insulínico dependiente de glucosa, "GIP" y enseña composiciones destinadas al tratamiento de diversos desórdenes del metabolismo de la glucosa, entre ellos diabetes mellitus no insulino-dependiente.

Sumado a lo establecido en el párrafo anterior, la Examinadora afirma que la diferencia entre D1 y la presente solicitud se basa en que el péptido y las variantes proporcionadas por la solicitud contienen aminoácidos: Thr, Ala, Gln, Ala, Nal, Cys (presencia y unión a PEG, opcional) y Cys (presencia, unión a PEG y amidación, opcional) en las posiciones 7, 18, 19, 21, 22, 43 y 44; tienen también actividad frente al receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1-R) y son menos selectivos frente al receptor del glucagón (Gluc-R).

Considerando la información anterior, la Examinadora afirma que no hay evidencia de que la presencia de los aminoácidos en cuestión en los péptidos proporcionados en la solicitud, respecto a los análogos de GIP ya conocidos en D1, proporcione algún efecto técnico diferente en la capacidad de unión al GIP-R y adicionalmente a GLP-1-R, con baja selectividad por Gluc-R, de la que ya proporcionaban los péptidos del documento D1, puesto que éstos últimos ya habían

mostrado actividad sobre GIP-R con valores de K_i inferiores a 100nM, (Pág. 13 y 14, Tabla 2 del documento D1), mientras que no fue evaluada actividad frente a los otros dos receptores. Incluso la homología entre la SEQ ID No: 1 de D1 y las SEQ ID NO: 2 a 7 de la presente solicitud es de 66% o 69%; la homología entre la SEQ ID No: 122 del documento D1 y la SEQ ID NO: 1 de la solicitud es de 66% (como se muestra a continuación para las SEQ NO: 1 y 2 de la solicitud, respectivamente). Teniendo en cuenta además que los valores de positividad, tras la comparación de cada una de las secuencias de la solicitud con las del documento D1, son iguales o superiores al 76%, se amplía la posibilidad de obtener péptidos con secuencia estructuralmente cercana y de efecto similar.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo incrementar el potencial regulador de los niveles de glucosa de los análogos sintéticos del GIP ya conocidos para proporcionar otro compuesto alternativo con capacidad de unirse además a GLP-1R, con baja selectividad por Gluc-R, potenciando la secreción de insulina.

Por su parte, D2 divulga péptidos análogos del glucagón, agonistas de GIP y GLP-1, que presentan actividad sobre los receptores tanto GIP-R, como GLP-1-R, como del receptor de Glucagón.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, emplearía los péptidos análogos y agonistas de GIP proporcionados en los documentos D1 y D2, respectivamente, para lograr estructuras análogas con efecto de reducción en los niveles de glucosa en plasma, pérdida de peso y producción de insulina, en función de la unión y actividad de estas moléculas sobre receptores GIP-R pero también sobre GLP-1-R. Lo anterior puesto que como se observa en el documento D1, el efecto de algunos péptidos sobre el receptor GIP-R es similar al descrito en la solicitud, donde hay valores de constante de equilibrio de unión del competidor, K_i , también menores a 100 nM (tabla 2) y un incremento de 4 a 8 veces en los niveles de insulina respecto al vehículo solo (tabla 3). También como se observa en el documento D2, los péptidos proporcionados poseen una actividad relativa >100% para el GLP-1 y hasta del 846,43% para GIP-R (tabla 3), respecto a las moléculas nativas, además de la reducción de los niveles de glucosa empleando concentraciones tan bajas como 1 nM/kg de los péptidos análogos en cuestión (Figs. 7 y 8), y también una reducción del 10% en el peso corporal en tan solo 6 días de tratamiento (Fig. 5) en los ensayos *in vivo*. Por lo cual la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 - 12 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

Las formulaciones de la reivindicaciones 13 y 14, que se relacionan con las reivindicaciones precedentes, no tienen nivel inventivo, dado que aquellas no lo tienen.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que el campo técnico de la presente invención se refiere a péptidos que muestran actividad tanto para el receptor del péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP-R) como el receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1-R) y son selectivos sobre el receptor del glucagón (Gluc-R). (Ver página 1, líneas 5 a 9).

De acuerdo con lo expuesto en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, los tratamientos actuales para diabetes incluye secretagogos de insulina, tales como sulfonilureas y glitinidas, los cuales a menudo presentan una reducción progresiva en eficacia y pueden causar hipoglicemia en pacientes con diabetes Tipo 2. Como tal, existe la necesidad de identificar nuevos agentes que **potencien la secreción de insulina** en una manera sostenida dependiente de la glucosa. También es deseable identificar nuevos agentes que poseen los efectos de **reducción de glucosa de GLP-1**, sin las náuseas y además identificar nuevos agentes que están teniendo **estabilidad metabólica incrementada**. (Ver página 2, línea 25 a línea 10, página 3).

Por consiguiente, es claro que el objeto de la presente invención es cómo proporcionar nuevos péptidos potentes y eficaces con sustituciones de aminoácido introducidas para **modular tanto la actividad para GIP como la actividad para GLP-1, mientras mantienen la selectividad sobre Gluc-R**. Sorprendentemente, esta invención logra los efectos de reducción de glucosa de GLP-1 y aprovecha los efectos de secreción de insulina estimulada por glucosa de GIP. (Ver página 4, líneas 2 a 8.) Además, los compuestos de la invención proveen tratamientos efectivos para reducir el peso corporal.

De conformidad con lo anterior, los péptidos de la presente invención comprenden **una combinación de sustituciones de aminoácidos naturales y no naturales en la secuencia del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)** no divulgada ni mucho menos sugerida en el arte previo citado.

Como sustento a la invención antes señalada, la solicitud proporciona cinco ejemplos que soportan claramente el muy delimitado alcance de la SEQ ID NO: 1. Dentro de este contexto, los ensayos in vitro permiten establecer que cada uno de los péptidos ejemplificados exhiben un **Ki <10 nM en los ensayos de unión a GIP-R**, lo que demuestra que los péptidos de los Ejemplos 1-5 se unen a GIP-R y pueden activar ese receptor desencadenando respuestas fisiológicas dependientes de GIP (Ver página 24, Tabla 1). Sumado a lo anterior, cada uno de los péptidos ejemplificados muestra una **Ki de <10 nM en el ensayo de unión de GLP-1-R**, lo que sin duda confirma que los péptidos de la invención se unen a GLP-1-R y logran activar respuestas fisiológicas dependientes GLP-1-R (Ver página 28, Tabla 2). Finalmente, cada uno de los péptidos ejemplificados muestra una **Ki >7400 nM en el ensayo de unión Gluc-R, por lo tanto los péptidos de la invención son menos selectivos y no inician las respuestas fisiológicas mediadas por Gluc-R** (Ver página 31, Tabla 3). Además, los compuestos de la presente exhiben una relación de actividad en los ensayos de enlace para GIP-R y GLP-1-R entre 4:1 a 1:2 (GIP-R:GLP-1-R) (4:1 indica superior potencia a GIP-R; 1:2 indica superior potencia a GLP-1-R). A la luz de lo anterior, es claro que estos resultados sorprendentes no se encuentran sugeridos ni mucho menos por el arte previo citado.

Ahora bien, complementando la información aportada por los ensayos mencionados anteriormente, los ensayos in vivo muestran una reducción en la absorción de alimento acumulativo y en el peso corporal en estudios en ratones DIO luego de 14 días, en comparación con ratones tratados con sólo vehículo. La reducción del peso corporal se debió principalmente a la reducción de la masa grasa. (Ver Tablas 6a y 6b, ejemplos 3, 4 y 5). De otra parte, las Tablas 7a y 7b, correspondientes a los Ejemplos 3, 4 y 5, los cuales muestran una reducción significativa en el recorrido de glucosa en sangre, después de una carga de glucosa oral.

Adicionalmente, la administración de los Ejemplos 3 y 4 durante 16 días produce cambios en el peso corporal y composición corporal de ratas DIO comparado con ratas DIO tratadas con vehículo, incrementando el porcentaje de masa magra y reduciendo el porcentaje de masa grasa. Además, la administración de los Ejemplos 3 y 4 redujo las cantidades de lípidos en plasma, incluyendo los triglicéridos y el colesterol total, y aumentando la cantidad de ácidos grasos libres en ratas DIO en comparación con los ratones tratados con vehículo. Así mismo, la administración de los Ejemplos 3 y 4 aumentó el área bajo la curva (AUC) de insulina y disminuyó la glucosa.

En vista de los datos mencionados anteriormente, respetuosamente se hace un llamado a la Examinadora para que dirija su atención sobre el contenido de las tablas antes citadas, que demuestran que el problema técnico se ha resuelto a través del alcance de la materia reivindicada,

es decir, se han suministrado péptidos que muestran actividad tanto para GIP-R como para GLP – I.R y que son selectivos sobre Gluc-R.

Partiendo de los efectos expuestos, un péptido que muestra actividad únicamente para GIP, como es el péptido que reporta D1, no podría por si solo solucionar este problema técnico. Incluso, si una persona versada en la materia hubiera considerado la información de D1 y/o D2, dicha persona tampoco habría estado motivada para producir el péptido de la presente invención, como se demuestra a continuación:

En primer lugar, ni D1 ni D2 divulgan la presente invención y no hay enseñanza o sugerencia alguna sobre la combinación específica de las sustituciones definidas en la presente invención, en los análogos de GIP.

Otro punto sobre el cual se hace énfasis, es que la Examinadora no ha identificado compuesto alguno, ya sea de D1 o D2, que una persona versada en la materia pudiera seleccionar como el punto de partida más prometedor.

Además, es la combinación específica de todos los aminoácidos en los péptidos de la presente invención la responsable de los efectos técnicos observados. Por lo tanto, la presente invención posee características distintivas que la hacen inventiva sobre el estado de la técnica.

En este orden de ideas, es evidente que la única razón que podría llevar a considerar que la presente invención no es inventiva, es que se esté realizando un análisis retrospectivo, donde a partir de los conocimientos adquiridos al leer la presente solicitud, se intenta encontrar en el estado de la técnica fragmentos que demuestren que teóricamente se podría haber llegado a las sustituciones que caracterizan la invención que aquí se reivindica.

Sea esta la oportunidad para recordarle a la Examinadora que el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio señala: *“Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. La examinadora de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.*

“Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.

En cualquier caso, el examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante.”¹ (Mi énfasis).

Para el presente caso, es necesario considerar que D1 describe únicamente análogos de GIP para el tratamiento de condiciones mediadas por GIP-R. (Ver D1, página 1, líneas 5-8). D2 se basa en la secuencia del glucagón nativo y describe modificaciones para lograr que la actividad del glucagón sea igual o mejor que la actividad del glucagón nativo, que la actividad del GIP sea igual o mejor que la actividad del GIP nativo, y/o que la actividad del GLP-1 modificado sea igual o mejor que la actividad del GLP-1 nativo. (Ver D2, página 2, líneas 9-13). Sin embargo, ni D1 ni D2 permiten establecer o predecir que era mejor contar con un péptido con actividad tanto para GIP-R como para GLP –LR y sin actividad sobre Gluc-R.

En vista de los resultados expuestos para los 5 ejemplos contenidos en el Capítulo Descriptivo, es evidente que aun cuando D1 divulga una variedad de análogos sintéticos de GIP que contienen de 28-43 residuos o aminoácidos con unión covalente a PEG y con grupo C-terminal, opcionalmente amidado, y donde dichos análogos están destinados al tratamiento de diversos desórdenes del metabolismo de la glucosa, entre ellos diabetes mellitus no insulina-dependiente, ninguno de los péptidos reportados en D1 activa la respuesta fisiológica dependiente de GLP-1-R sin iniciar las respuestas fisiológicas mediadas por Gluc-R, tal como se evidencia en la materia reclamada en la presente invención.

Siendo así, aun cuando los péptidos de la presente solicitud compartan hasta el 76% de homología con los péptidos reportados en D1, pues efectivamente los péptidos reivindicados tienen en común con los péptidos de D1 la secuencia nativa de GIP que sirve de base para las modificaciones, la combinación de sustituciones, que es el concepto inventivo para el cual se

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.6.3 Página 76. Relativo al *Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight* (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

solicita protección, no había sido mencionada ni se podría haber deducidos o predicho a partir de la información en D1. Es más, como una persona versada en la materia sabe, las mutaciones, entre ellas las sustituciones, en una secuencia pueden llevar a la pérdida de actividad de la molécula, puede hacer que dicha molécula presente la misma actividad o que se produzcan mejores o nuevas actividades. Sin embargo, aun cuando se conozca la secuencia de partida, en este caso la secuencia nativa de GIP, no era posible predecir o derivar que mediante la presencia de los aminoácidos Thr, Ala, Gln, Ala, Nal, Cys (presencia y unión a PEG, opcional) y Cys (presencia, unión a PEG y amidación, opcional) en las posiciones 7, 18, 19, 21, 22, 43 y 44 de la secuencia reportada en D1 se podría obtener un péptido con dos actividades diferentes a las reportadas por el péptido de origen. Es decir, aun cuando D1 se refiere a variantes de GIP y los aminoácidos de D1 comparten un alto número de aminoácidos con la secuencia reivindicada, 76% según indica la examinadora, nada en D1 indicaba o enseñaba que podrían obtenerse un péptido que además de la actividad GIP también tuviera actividad frente al receptor GLP-1-R y no iniciara la respuesta mediada por Gluc-R. Tan es así, que la Examinadora afirma respecto a dicha actividad que la actividad de GIP en D1 fue mejorada con las modificaciones planteadas "mientras que no fue evaluada actividad frente a los otros dos receptores".

Sumado a lo anterior, la Examinadora parece ignorar que D2 se refiere a un glucagón nativo, no a la secuencia nativa de GIP, que es modificado para que exhiba igual o mayor actividad que el glucagón nativo y actividad GIP-R y GLP-1-R. Esto es absolutamente distinto a la propuesta de la presente invención, toda vez que en D2 la secuencia modificada es la secuencia del glucagón nativo, mientras en la presente invención la secuencia modificada es el péptido análogo de GIP.

Esto marca una diferencia notoria, pues la secuencia de glucagón se origina a partir del Pre-proglucagon, un polipéptido precursor de 158 amino ácidos, mientras el GIP se obtiene a partir de un proceso proteolítico del precursor preproGIP, en consecuencia dichos péptidos son absolutamente diferentes. Específicamente, el glucagón es un péptido de 29-aminoácidos que corresponde a los aminoácidos 33 a 61 del pre-proglucagón cuya función es dar la señal al hígado para descomponer el glucógeno y liberar la glucosa, causando que los niveles de glucosa en la sangre se eleven hacia un nivel normal, GLP-1 es un péptido de 37 aminoácidos producido a partir de los aminoácidos 72 a 108 del pre-proglucagón, la actividad biológica del GLP-1 es estimular la síntesis y secreción de la insulina, inhibiendo la secreción de glucagón y la ingesta de alimento, por lo que ha mostrado reducir la hiperglicemia, mientras GIP es un péptido de 42

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

aminoácidos, que se deriva de preproGIP y estimula la secreción de insulina a partir de las células pancreáticas beta, en presencia de glucosa.

Habiendo aclarado que la SEQ ID NO: 1 de D1 es 76% similar a la de la invención y que no existe la SEQ ID NO: 1 de D2 es totalmente diferente a las secuencias de D1 y de esta solicitud, es evidente que la información de D2, que se relaciona con una variedad de péptidos análogos del Glucagón agonistas o co-agonistas de GIP y/o GLP-1 (Secuencia ID NO: 1 y variantes de ésta, reivindicaciones 1-115) con igual o mayor capacidad de activación de receptores GIP-R/GLP-1-R (Secuencia ID NO: 3), de GIP-R (Secuencia ID NO: 4, reivindicación 116) o del receptor GLP-1-R (Secuencia ID NO: 2, reivindicación 118) que las moléculas nativas, donde dichos péptidos presentan modificaciones como sustitución de los residuos 16 y 20 por un residuo α,α -disustituido (Reivindicación 7), además de expansiones C-terminal de 1-19 residuos con acilación/alquilación (SEQ ID NO: 1), no suministra ninguna indicación o sugerencia de cómo se debería modificar un péptido de secuencia distinta, como es el péptido GIP, para lograr que dicho péptido **presentara actividad GLP-1 y no iniciara la respuesta mediada por Gluc-R**

Así las cosas y retomando lo dicho en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio aunque existían variantes de GIP que logran mejorar la actividad en comparación con el GIP nativo, la Examinadora debe evitar el uso de un análisis ex post facto y analizar el estado de la técnica sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada **deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.**

Para el presente caso, la Examinadora no tuvo en consideración que la información técnica aportada por D1 solo permitía establecer cómo obtener variantes GIP con mejor actividad biológica, **más no brindaba información alguna sobre cómo hacer que dichas variantes tuvieran una actividad frente al receptor GLP-1-R y no iniciara la respuesta mediada por Gluc-R,** que es el problema que aborda la presente solicitud. De esta manera, aun cuando la información de D1 se combinara con la D2, que se refiere a cómo modificar una secuencia **de un péptido totalmente diferente de la secuencia de D1,** la probabilidad razonable de éxito de dicha combinación como resultado de las sugerencias del estado de la técnica **era nula,** pues a ninguna persona versada en la materia se le ocurriría seguir las enseñanzas de D2 que modifica el **péptido glucagón, para modificar un péptido GIP** y pensar que podría obtenerse un péptido con

actividad frente al receptor GLP-1-R y sin actividad GLUC-R, en especial cuando el objetivo de D2 era precisamente obtener péptidos con actividad GLUC-R mejor que la GLU nativa y con actividades GIP y GLP-1-R. Es más, un análisis destallado de la información anterior llevaría a establecer que el péptido de la invención cumple con el requisito de nivel inventivo, pues sorprendentemente permite obtener péptidos con actividad GLP-1-R y sin actividad GLUC-R, mientras D2 lo que logra con actividad GLP-1-R y con actividad GLUC-R, lo cual no es deseable, pues como se explicó anteriormente, GLUC-R aumenta la cantidad de glucosa en la sangre.

Considerado lo expuesto en los párrafos anteriores, una persona medianamente versada en la materia que partiera de D1 y tratara de resolver el problema de proporcionar nuevos péptidos potentes y eficaces con sustituciones de aminoácido introducidas para modular tanto la actividad para GIP como la actividad para GLP-1, mientras mantienen la selectividad sobre Gluc-R, no encontraría indicación o sugerencia en D1 para resolver el problema.

Además, D1 y D2 no proporcionan motivación alguna para hacer la combinación particular de sustituciones de los péptidos de la presente invención y menos para esperar los efectos biológicos logrados con ella. De hecho, las enseñanzas de D1 y D2 necesariamente alejarían a la persona versada en la materia de desarrollar la presente invención, dado que dichos documentos no enseñan ni sugieren la estructura específica del péptido definido en la presente solicitud ni los efectos biológicos logrados con dichos péptidos, por lo que D1 en combinación con D2 podrían sesgar a la persona versada en la materia hacia la producción de péptidos estructuralmente diferentes.

Así las cosas, la necesidad de nuevos péptidos que tienen las propiedades de la presente invención no fue identificada ni resuelta por ninguno de los documentos del estado de la técnica. Siendo así, los péptidos de la presente invención son claramente inventivos sobre D1 y/o D2.

5. Finalmente, me permito hacer énfasis en el hecho que el Reporte del Examen Preliminar Internacional de la fase internacional de presente solicitud PCT, establece que las reivindicaciones que comprenden el mismo concepto inventivo para el que actualmente se reclama en Colombia son novedosas e inventivas, e incluso señala que el alcance de dichas reivindicaciones está limitado necesariamente a péptidos que tienen nivel inventivo, pues exhiben la actividad del receptor GIP-R y del receptor GLP-R al tiempo que es selectivo sobre el receptor Gluc-R.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un péptido caracterizado porque comprende la secuencia:

Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Ile-Ala-Gln-Arg-Ala-Xaa¹-Val-Gln-Trp-Leu-Ile-Ala-Aib-Lys-Gly-Lys-Lys-Gln-Glu-Trp-Lys-His-Gln-Ile-Thr-Gln-Xaa²-Xaa³ (SEC ID NO:1)

en donde Xaa¹ en la posición 22 es Nal o Phe; Xaa² en la posición 43 es Cys o está ausente;

Xaa³ en la posición 44 es Cys o está ausente; el aminoácido C-terminal es opcionalmente amidado; y siempre que donde Xaa² en la posición 43 o Xaa³ en la posición 44 es Cys, entonces cualquiera o ambos son opcionalmente PEGilados.

2. El péptido de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque Xaa¹ es Nal.

3. El péptido de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque Xaa¹ es Phe.

4. El péptido de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Xaa² y Xaa³ están ambos ausentes.

5. El péptido de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Xaa² y Xaa³ son cada uno Cys.

6. El péptido de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 o 5, caracterizado porque cualquier Cys en la posición 43 o Cys en la posición 44 o ambos son PEGilados con una molécula PEG de 18 a 22 kDa.

7. El péptido de conformidad con la Reivindicación 6, caracterizado porque la molécula PEG es de 20 a 21 kDa.

8. El péptido de conformidad con la Reivindicación 6, caracterizado porque la molécula PEG es de 20 kDa.

9. El péptido de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 o 5 a 8, caracterizado porque cada PEG es lineal.

10. El péptido de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el aminoácido C-terminal es amidado.

11. El péptido de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 o 5 a 10, caracterizado porque comprende la secuencia:

Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Ile-Ala-Gln-Arg-Ala-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Ile-Ala-Aib-Lys-Gly-Lys-Lys-Gln-Glu-Trp-Lys-His-Gln-Ile-Thr-Gln-Cys(PEG20K)-Cys(PEG20K) (SEC ID NO: 2)

en donde el grupo carboxilo del PEGilado Cys en la posición 44 es amidado.

12. El péptido de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 o 5 a 10, caracterizado porque comprende la secuencia:

Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Ile-Ala-Gln-Arg-Ala-Nal-Val-Gln-Trp-Leu-Ile-Ala-Aib-Lys-Gly-Lys-Lys-Gln-Glu-Trp-Lys-His-Gln-Ile-Thr-Gln-Cys(PEG20K)-Cys(PEG20K) (SEC ID NO: 3)

en donde el grupo carboxilo del PEGilado Cys en la posición 44 es amidado.

13. Una formulación farmacéutica caracterizada porque comprende un péptido de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
