

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2617 de 15 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000078

Señor(a)
ELI LILLY AND COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPUESTOS CO-AGONISTAS DEL GLUCAGÓN Y PÉPTIDO-1 SIMILAR AL GLUCAGÓN (GLP-1)”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/037818

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 16 de junio de 2016.

PRIORIDAD(ES): US 62/182,847 del 22 de junio de 2015

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 09 de marzo de 2018, bajo el número NC2018/0000078, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 del radicado N° NC2018/0000078 del 09 de marzo de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos con una relación equilibrada de actividad de co-agonista de Gcg-R/GLP 1-R que reduzcan el peso corporal y soporten el potencial de dosificación diaria, dos veces por semana, una vez por semana o mensualmente.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos análogos de oxintomodulina/glucagón con modificaciones de aminoácido introducidas para modular la actividad de los receptores Gcg y GLP-1, los cuales pueden ser utilizados para el tratamiento de diabetes, obesidad, enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés) y/o esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés).

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1, 12 y 15 no son claras porque utilizan el término “opcionalmente” precediendo una característica. Este término no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere reemplazar o eliminar estos términos.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2617 de 15 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000078

- La reivindicación 15 no es clara ni concisa, porque repite nuevamente las características esenciales de los compuestos descritos en las reivindicaciones 1 y 12. Además, la reivindicación reclama un proceso que involucra un solo paso, el cual se encuentra caracterizado en función del producto y en donde no se establecen las condiciones bajo las cuales se lleva a cabo este procedimiento. Se recomienda eliminar la información redundante y describir detalladamente los pasos necesarios para obtener el compuesto de la SEQ ID N° 2.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de junio de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013/004983	“Novel compounds and their effects on feeding behaviour”	10 de enero de 2013
D3	Ward. et al., <i>Molecular Metabolism</i>	“Peptide lipidation stabilizes structure to enhance biological function”	5 de septiembre de 2013

El documento D1¹ divulga péptidos los cuales tienen residuos en común con la estructura del GLP-1 y glucagón, los cuales son capaces de unirse a los receptores de GLP-1 y glucagón (Pág. 4, lin. 1-5).

El documento D2² divulga análogos lipidados co-agonistas de los receptores glucagón y GLP-1 (Pág.468, abs.).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto de la siguiente fórmula: His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly caracterizado porque (...)*” (Radicado NC2018/0000078 del 09 de marzo de 2018).

La reivindicación 12 consiste en: “*Un compuesto intermedio de la siguiente fórmula: His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly caracterizado porque (...)*” (Radicado NC2018/0000078 del 09 de marzo de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de la siguiente fórmula:	Un péptido de formula I (Pág.4, lin. 14-30), (Pág. 52, Fig. 1)	Péptidos con residuos lipídicos en la estructura del glucagón (Pág.474, tabla 1).

¹<https://patents.google.com/patent/WO2013004983A1/en?q=WO+2013%2f004983>.

²Ward. B.P., Ottaway. N.L., Perez-Tilve. D., Ma. D., Gelfanov. V.M., Tschop. M.H y DiMarchi. R.D. (2013). Peptide lipidation stabilizes structure to enhance biological function. *Molecular metabolism* 2.pág. 468-479.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2617 de 15 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000078

His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly (SEQ ID N°: 2) Caracterizado porque Xaa2: Aib Xaa28: Glu o Ser Lys20 se modifica químicamente con un ácido graso de C14-C24 mediante el enlazador ([2-(2-aminoetoxi)-etoxi]-acetil)2-(γ-Glu)t, en donde t es 1 o 2; y el aminoácido C-terminal es opcionalmente amidado (SEQ ID N°: 2); o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. o Compuesto intermedio	A-B (Pág 4, reiv. 1) donde A es la secuencia: His1-Xaa2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Xaa10-Ser11-Xaa12-Tyr13-Leu14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Leu26-Xaa27-Xaa28-Xaa29; donde Xaa2: Aib Xaa10: Tyr Xaa12: Lys Xaa15: Asp Xaa16: Glu Xaa17: Lys Xaa19: Ala Xaa20: Lys Xaa21: Glu Xaa23: Val Xaa24: Glu Xaa25: Trp Xaa27: Leu Xaa29: Gly B es Gly30-Pro31-Ser32-Ser33-Gly34-Ala35-Pro36-Pro37-Pro38-Ser39-NH₂: Donde -NH₂ representa la amidación C-terminal del péptido (Pág.4, lin. 14-30), (Pág. 52, Fig. 1); Una sal del mismo farmacéuticamente aceptable (Pág. 28. lin 15-16)	Glucagon Aib2, 16 amida (Aib2,16a) Glucagon Lys10-Glu-C18 Glucagon Lys10-γGlu-γGlu-C16 Aib2,16a Lys11-γGlu-γGlu-C16 Aib2,16a Lys12-γGlu-γGlu-C16 Aib2,16a Lys13-γGlu-γGlu-C16 Aib2,16a Lys14-γGlu-γGlu-C16 Aib2,16a Lys15-γGlu-γGlu-C16 Aib2,16a Lys16-γGlu-γGlu-C16 Aib2,16a Lys17-γGlu-γGlu-C16 Aib2,16a Lys20-γGlu-γGlu-C16 (Pág.474, tabla 1).
His-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Lys-Lys-Ala-Lys-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly (SEQ ID N°: 2) Caracterizado porque Xaa2: Aib Xaa28: Glu o Ser; y el aminoácido C-terminal es opcionalmente amidado (SEQ ID N°: 2); o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.		

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 12 porque divulgan compuestos que activan los receptores GLP1 y glucagon (Pág. 50, lin 2-3), composiciones farmacéuticas las cuales comprenden estos compuestos (Pág. 50, lin 23-27) las cuales pueden ser utilizadas para el tratamiento de enfermedades como obesidad o diabetes (Pág. 51, lin 1-4), neurodegeneración (Pág. 51, lin. 6-18) o degeneración cardiaca (Pág. 51, lin 21-24)

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 12 y el péptido divulgado en D1 consiste en la lipidación de la lisina 20 en el péptido de la SEQ ID N° 2.

El efecto que se logra al incluir la lipidación en el lisina 20 en el péptido de la SEQ ID N° 2, es disminuir la dosis de glucosa en sangre y colesterol en suero e incrementar la velocidad metabólica de ratones tratados.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2617 de 15 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000078

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos que activan los receptores GLP1 y glucagon conocido en el documento D1 con el fin de disminuir la dosis de glucosa en sangre y colesterol en suero e incrementar la velocidad metabólica?

Sin embargo, el incluir la lipidación de la lisina 20 en el péptido de la SEQ ID N° 2 para disminuir la dosis de glucosa en sangre y colesterol en suero e incrementar la velocidad metabólica, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la sustitución con residuos modificados con lípidos en las posiciones 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 20 en el receptor glucagón (Pág.474, tabla 1), los co-agonistas glucagón/GLP-1 lipidados pueden ser utilizados como tratamiento terapéutico para la obesidad y enfermedades asociadas como la diabetes (Pág.468, col. izq. lin. 36-38).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la lipidación de la lisina 20 en el péptido de la SEQ ID N° 2 del documento D2 en los compuestos que activan los receptores GLP1 y glucagón conocidos en el documento D1, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 1 y 7 . Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D3 menciona la sustitución en la posición C-terminal por una amida para favorecer la formación parcial de la estructura helicoidal de la zona hidrofóbica (Pág.476, col. der. lin. 60, Pág. 477, col. izq. lin 1-2), la sustitución de la posición 2 por Aib para proteger el péptido de la degradación mediada por una dipeptidil proteasa-IV (DPP-IV) (Pág.473, col. der. lin. 6, Pág. 474, col. izq. lin1-2), la adición de residuos modificados con lípidos en las posiciones 10, 13, 14, 16 y 17 para incrementar el potencial del péptido, evitando sitios cercanos al N y C-terminal porque generan contacto con los dominios de receptores transmembranales y extracelulares (Pág. 475, col. der. lin 16-26).

Las reivindicaciones dependientes 7 a 11 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 7 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de las reivindicaciones 1 y 12, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013/004983	1, 6, 12 y 15	Nivel Inventivo
D2	Ward. et al., <i>Molecular Metabolism</i>	7-11	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (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.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral

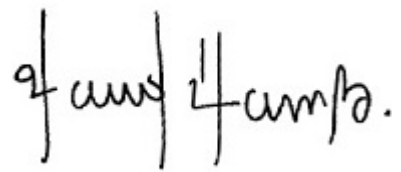
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **2617** de **15 de abril de 2019**

Ref. Expediente N° NC2018/0000078

1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2617 de 15 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000078

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0000078		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2016/037818		16 de junio de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
22/06/2015				X					
Solicitante									
ELI LILLY AND COMPANY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1-15					
Palabras clave utilizadas				Agonist, glp-1, glucagon, peptides. Agonista, glp-1, glucagón, péptidos					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 38/00, A61K 38/26, C07K 14/605, C07K 14/00, A61P 3/00, A61P 1/00				
				CPC:					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
Lens	US2012/0288511	15/11/2012	-	-				A	
Patbase	US2011/257092	20/10/2011	-	-				A	
	US2011/166062	07/07/2011	-	-				A	
	US2012/172295	05/07/2012	-	-				A	
IP5	WO2011/094337	04/08/2011	-	-				A	
	CA2852177	05/23/2014	-	-				A	
	WO2013/074910	23/05/2013	-	-				A	
	WO2014/152460	25/08/2014	-	-				A	
	WO2013/004983	23/05/2013	1, 6, 12 y 15	(Pág.4, lin. 14-30), (Pág. 52, Fig. 1), (Pág. 28. lin 15-16), (Pág. 50, lin 2-3), (Pág. 50, lin 23-27), (Pág. 51, lin 1-4), (Pág. 51, lin. 6-18) (Pág. 51, lin 21-24).				X	
Google scolar	Ward. et al., Molecular Metabolism	25/08/2013	7-11	(Pág.476, col. der. lin. 60, Pág. 477, col. izq. lin 1-2), (Pág.473, col. der. lin. 6, Pág. 474, col. izq. lin1-2), (Pág. 475, col. der. lin 16-26), (Pág.468, col. izq. lin. 36-38).				X	
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Ward. B.P., Ottaway. N.L., Perez-Tilve. D., Ma. D., Gelfanov. V.M., Tschop. M.H y DiMarchi. R.D. (2013). Peptide lipidation stabilizes structure to enhance biological function. Molecular metabolism 2.pág. 468-479.							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.									
O									
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.									
(2) Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la				
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.									

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2617 de 15 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0000078

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 08/04/2019	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	