

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. 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

en donde

Xaa2 es Aib;

Xaa28 es Glu o Ser;

Lys en la posición 20 se modifica químicamente por conjugación del grupo epsilon-amino de la cadena lateral Lys con un ácido graso de C₁₄-C₂₄ mediante un enlazador entre el Lys en la posición 20 y el ácido graso de C₁₄-C₂₄, en donde el enlazador es ([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 NO: 2);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, o a sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Xaa28 es Glu.

3. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Xaa28 es Ser.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde t es 1.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde t es 2.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el ácido graso de C₁₄-C₂₄ es un monoácido saturado o un diácido saturado.

7. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el ácido graso es un monoácido saturado o diácido saturado seleccionado del grupo que consiste de ácido mirístico (ácido tetradecanoico)(monoácido de C₁₄), ácido tetradecanodioico (diácido de C₁₄), ácido palmítico (ácido hexadecanoico)(monoácido de C₁₆), ácido hexadecanodioico (diácido de C₁₆), ácido margárico (ácido heptadecanoico)(monoácido de C₁₇), ácido heptadecanodioico (diácido de C₁₇), ácido esteárico (ácido octadecanoico)(monoácido de C₁₈), ácido octadecanodioico (diácido de C₁₈), ácido nonadecílico (ácido nonadecanoico)(monoácido de C₁₉), ácido

nonadecanodioico (diácido de C₁₉), ácido aracádico (ácido eicosanoico)(monoácido de C₂₀), ácido eicosanodioico (diácido de C₂₀), ácido heneicosílico (ácido heneicosanoico)(monoácido de C₂₁), ácido heneicosanodioico (diácido de C₂₁), ácido behénico (ácido docosanoico)(C₂₂), ácido docosanodioico (diácido de C₂₂), ácido lignocérico (ácido tetracosanoico)(monoácido de C₂₄) y ácido tetracosanodioico (diácido C₂₄).

8. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 6 o 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el ácido graso de C₁₄-C₂₄ es ácido octadecanodioico.

9. Un compuesto de conformidad con la Reivindicación 6 o 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el ácido graso de C₁₄-C²⁴ es ácido eicosanodioico.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el aminoácido C-terminal es amidado.

11. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto intermediario 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

en donde

-Xaa2 es Aib;

-Xaa28 es Glu o Ser; y

-el aminoácido C-terminal es opcionalmente amidado (SEQ ID NO: 9),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto intermediario de conformidad con la Reivindicación 12, en donde Xaa28 es Glu.

14. Un compuesto intermediario de conformidad con la Reivindicación 12, en donde Xaa28 es Ser.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2018/0000078

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS CO-AGONISTAS DEL GLUCAGÓN Y PÉPTIDO-1 SIMILAR AL GLUCAGÓN (GLP-1)”

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2017/000239

RESPUESTA AL OFICIO No. 2617, NOTIFICADO EL 16 DE ABRIL DE 2019
(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 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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado con la respuesta al examen de forma el 9 de marzo de 2018. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se elimina la Reivindicación 15.

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 estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- La SIC eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 12 y 15 no son claras, ya que el término “*opcionalmente*” no es limitativo e impide definir el alcance de la materia reclamada. La SIC sugiere reemplazar o eliminar dicho término;
- la Reivindicación 15 carece de claridad y concisión, ya que repite las características estructurales de los compuestos ya reclamados en las Reivindicaciones 1 y 12, adicionalmente hace referencia a un proceso que comprende un solo paso que además de encontrarse caracterizado en función del producto, no define las condiciones

particulares del proceso que reclama. La SIC sugiere eliminar la información redundante y describir de forma detallada los pasos necesarios para obtener el compuesto de la SEQ ID NO: 2.

b- i) En respuesta a las objeciones de la SIC, me permito en primer lugar llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito, en el cual se elimina la Reivindicación 15. Por lo tanto, considero superada cualquier objeción al respecto.

ii) Ahora bien, en relación con el término “*opcionalmente*” de la Reivindicación 1, me permito señalar que el mismo es válido en tanto es claro para cualquier experto en la materia y normalmente es aceptado en la práctica de patentes a nivel mundial. Adicionalmente, este encuentra soporte en el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, el uso de dicha expresión únicamente pretende proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos, y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio de una solicitud de patente está dirigido a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas en el área de la química, las cuales están en total capacidad de comprender que tales expresiones son alusivas a ciertas modalidades de la invención. En el presente caso, el término “*opcionalmente*” se refiere a modalidades en las que algunos sustituyentes de la fórmula reivindicada podrían estar presentes o ausentes, particularmente, un experto en la materia entendería claramente que dicha expresión hace referencia a la presencia o ausencia de un grupo amina en el aminoácido C-terminal para ser amidado. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia entendería que el alcance de la invención incluye aminoácidos ya sea con la presencia o ausencia de un grupo amino, lo cual es completamente comprensible para el experto en la materia.

Por todo lo anterior, considero que las objeciones elevadas por la SIC con respecto a la falta de claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486.

3. a- La SIC señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de la patente WO2013/004983 (D1) y el artículo *“Peptide lipidation stabilizes structure to enhance biological function”*¹ (D2).

La SIC considera que D1 es el arte previo más cercano a las Reivindicaciones 1 y 12, dado que divulga compuestos que activan los receptores GLP1 y glucagón y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades como obesidad o diabetes, neurodegeneración o degeneración cardíaca.

La SIC argumenta que la diferencia entre las Reivindicaciones 1 y 12 y el péptido divulgado por D1 radica en que el péptido reclamado en la presente invención presenta una lipidación de la lisina 20 en el péptido de la SEQ ID NO: 2. En este sentido, la SIC sostiene que el efecto técnico derivado de dicha diferencia consiste en disminuir la dosis de glucosa en sangre y colesterol en suero e incrementar la velocidad metabólica de los ratones tratados. Por lo tanto, la SIC define el problema técnico objetivo a resolver con la presente invención como: *“Cómo modificar los compuestos que activan los receptores GLP1 y glucagón 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, la SIC argumenta que incluir la lipidación de la lisina 20 en el péptido de la SEQ ID NO: 2 para disminuir la dosis de glucosa en sangre y colesterol en suero e incrementar la velocidad metabólica se enseña en D2, a través de sustituciones en el receptor de glucagón con lípidos en las posiciones 10 a 17 y 20, en donde los co-agonistas de glucagón/GLP-1 lipidados son útiles como tratamiento de la obesidad y enfermedades asociadas como la diabetes.

A partir de lo anterior, la SIC afirma que la persona medianamente versada en la materia habría incluido la lipidación de la lisina 20 en el péptido de SEQ ID NO: 2 de D2 en los compuestos que activan los receptores GLP1 y glucagón divulgados en D1, obteniendo de manera obvia la materia reclamada en la Reivindicaciones 1 y 7 y por lo tanto estas carecen de nivel inventivo.

Adicionalmente, la SIC argumenta que D3 divulga modificaciones tales como la sustitución en el carbono C-terminal por una amida para favorecer la formación de la estructura helicoidal en la zona hidrofóbica, la sustitución de la posición 2 por Aib con el fin de proteger el péptido de la degradación mediada por DPP-IV, 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 a las posiciones N y C-terminal pues generan contacto con los dominios de receptores transmembranales y extracelulares.

¹ Ward B P, et al. 2013. Peptide lipidation stabilizes structure to enhance biological function. *Molecular Metabolism*;2:468–79

b- i) En primer lugar, me permito reiterar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a un polipéptido o sal del mismo que comprende 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.

en donde

Xaa2 es Aib;

Xaa28 es Glu o Ser;

Lys en la posición 20 se modifica con un ácido graso de C14-C24 mediante un enlazador que es ([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 NO: 2);

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en respuesta a las objeciones de la SIC relacionadas con la supuesta falta de nivel inventivo, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)².

La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto). De acuerdo con lo anterior, en adelante se presenta el análisis a través del método problema-solución de acuerdo con las etapas establecidas por la SIC en su Guía, teniendo en cuenta el alcance de las reivindicaciones y de la materia divulgada por el arte previo citado:*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”*. La SIC identifica a D1 como el documento que está más cercano a las Reivindicaciones 1 y 12, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la SIC en su análisis, consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención.

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, sección 2.13.5, páginas 131-134.

D1 divulga polipéptidos de Fórmula A-B, en donde A se define como:

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.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

D1 difiere de los péptidos reclamados no solo en la conjugación de un ácido graso en la posición 20 tal y como lo indica la SIC, sino además en que D1 no divulga ni enseña un compuesto polipeptídico que comprende los aminoácidos Glu o Ser como definición de la posición Xaa28, por el contrario, la definición para esta posición en D1 corresponde a Lys, His o Asn. Adicionalmente, y según la definición más amplia de B según lo divulgado en las páginas 4 y 5 del Capítulo Descriptivo de D1, el compuesto no incluye una cadena definida por 5 aminoácidos a saber Gly-Pro-Ser-Ser-Gly, a pesar de que algunas definiciones de B incluyen dichos aminoácidos (definiciones e) y f) de la página 4 del Capítulo Descriptivo) no incluyen específicamente una longitud de 5 aminoácidos, sino inclusive el doble.

Además, la Tabla 1 de D1 que divulga sustituciones conservativas de aminoácidos, en donde no se sugiere que los aminoácidos Lys, His o Asn puedan reemplazarse por Glu o Ser respecto a la definición de la posición Xaa28 del péptido.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En este punto, me permito diferir respetuosamente de la opinión de la SIC cuando afirma que el efecto técnico asociado corresponde únicamente a disminuir la dosis de glucosa en sangre y colesterol en suero e incrementar la velocidad metabólica en ratones tratados. En este sentido, la presente invención desarrolla un polipéptido capaz de reducir de manera efectiva el peso corporal que dadas sus características estructurales particulares provee compuestos con un perfil farmacocinético deseable que permite llevar a cabo un régimen de dosificación diaria (Tablas 8 y 9), dos veces a la semana, una vez a la semana o mensualmente y optimizan la relación de la actividad co-agonista del Gcg-R/GLP-1-R en términos de la afinidad de los compuestos por los receptores de Gcg y GLP-1 en un ensayo de unión *in vitro*.

En este sentido, las Tablas 3 y 4 del Capítulo Descriptivo, muestran los ensayos y resultados *in vitro* de los compuestos reclamados en donde se muestra el porcentaje de unión del compuesto al receptor GLP-1 y Gcg, evidenciado a través de la concentración IC₅₀ expresada en términos de Ki y las Tablas 10 a 16 divulgan resultados *in vivo* de los compuestos reivindicados en la presente invención, en donde se hace evidente que los compuestos ejemplificados disminuyen los niveles de glucosa en sangre hasta por 72 horas.

Particularmente, los tratamientos con los compuestos desarrollados en la presente invención mostraron una reducción significativa del peso y grasa corporal en ratones cuando se compara con el producto comercial Semaglutida®. Particularmente y como se evidencia en la Tabla 14 del Capítulo Descriptivo, se emplean dosis menores de los compuestos 1 a 4 de la presente invención con respecto a las dosis de Semaglutida para lograr una disminución del peso y grasa corporal incluso superiores al doble del porcentaje de reducción logrado por el producto de uso común Semaglutida. Adicionalmente, los compuestos 1 a 3 disminuyen el colesterol en suero e incrementan los niveles de FGF-21 como se ilustra en la Tabla 15, mientras que el tratamiento con Semaglutida no disminuye el colesterol en suero e incrementa los niveles de FGF-21. También los compuestos 1 y 2 mostraron un incremento en la velocidad metabólica como lo muestra la Tabla 16, mientras que la Semaglutida no presenta efecto en cuanto a este parámetro, el cual cobra importancia al contribuir con la pérdida de peso adicional.

Por otro lado, tal y como se evidencia en las Tablas 5 a 7 los compuestos de la presente invención proveen una potencia agonista aumentada, mostrando valores de eficacia máxima superiores al 80% manteniendo y mejorando la estabilidad física e *in vivo* de la molécula. Adicionalmente, las Tablas 2 a-d muestran los datos de solubilidad para los 4 compuestos, en donde se evidencia que no hay presencia de precipitados o separación de fases después de una semana de almacenamiento a 4°C y la concentración de 10 mg/ml se mantiene durante este transcurso de tiempo con lo cual los cuatro compuestos proporcionan características de solubilidad deseadas. .

Finalmente, la presente invención divulga en las páginas 25 a 27 del Capítulo Descriptivo, que la longitud, composición y posición del ácido graso son críticos para lograr la relación equilibrada de actividad co-agonista de Gcg-R/GLP-1-R que es una característica esencial de los compuestos de la presente invención, así como también de impactar la vida útil en plasma, estabilidad física, solubilidad y estabilidad *in vivo* de dichos compuestos. Adicionalmente, la presencia de uno o más aminoácidos hidrofílicos en el enlazador, compensan por una pérdida de solubilidad que puede ser normalmente esperada que ocurra como una consecuencia de una sustitución de un aminoácido en el péptido de la SEQ ID NO: 1 y la conjugación del péptido definida en la SEQ ID NO: 2 en el residuo de Lisina en la posición 20 con ácido octadecandioico o ácido eicosandioico resulta en compuestos que: (i) son capaces de lograr las relaciones deseadas de actividad co-agonista del Gcg-R/GLP-1-R, (ii) son capaces de mejorar la potencia en modelos animales *in vivo* y/o (iii) son capaces de mejorar las características de estabilidad y solubilidad física (páginas 28 y 29).

Aún más, las sustituciones de aminoácidos en relación con la oxyntomodulina humana le confieren a los compuestos reclamados diversas propiedades entre las que se pueden mencionar i) mejorar la potencia del receptor de glucagón y/o del receptor GLP-1 compensando así la pérdida de potencia debido a la conjugación con el ácido graso mientras

mantiene de manera apropiada la relación de la actividad del receptor de glucagón/ receptor co-agonista de GLP-1-R, ii) la sustitución de S2Aib protege al péptido de la degradación por peptidasas, particularmente, dipeptidil peptidasa IV, iii) las sustituciones S16E, R17K, R18K y Q20K son capaces de mejorar la potencia de los compuestos de la invención en ensayos *in vitro* y en modelos animales *in vivo*, iv) la sustitución de M27L es capaz de proteger al péptido de la oxidación del residuo de metionina, v) la sustitución de N28E es capaz de mejorar la solubilidad de los compuestos que comprenden tal sustitución. La sustitución de N28S es también capaz de mejorar la solubilidad de los compuestos que comprenden tal sustitución, pero no en la misma extensión como la sustitución de N28E. Sin embargo, la solubilidad de los compuestos que comprenden una sustitución de N28S puede ser mejorada por selección de un enlazador apropiado y vi) la sustitución del residuo de asparagina en la posición 28 evita la posibilidad de desamidación que ocurre en esta posición.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”³. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”⁴ (énfasis fuera del texto).

Dado que la SIC no consideró todos los efectos técnicos logrados por los compuestos reclamados, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “Cómo modificar los compuestos que activan los receptores GLP1 y glucagón 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”.

No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: *¿Cómo proporcionar compuestos co-agonistas duales de glucagón/GLP-1 de acción prolongada que tengan potencia aumentada, perfil farmacocinético mejorado y equilibrio en la relación de la actividad co-agonista del Gcg-R/GLP-1-R, mejorando las características de estabilidad y solubilidad física de la molécula?*

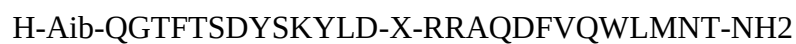
E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

³ Ibídem.

⁴ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*, sección 10.2.1

De acuerdo con la Guía de la SIC “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En este punto, me refiero a D2, el cual se encuentra dirigido a un estudio que desarrolla análogos de glucagón lipidado, concluyendo que la lipidación puede modificar la actividad biológica a través de interacciones intramoleculares termodinámicamente favorables que dan como resultado estructuras estables. Particularmente, D2 divulga un péptido de Fórmula:



en donde X es una modificación de amida de un resto de Serina, de acuerdo con la Tabla 1A y la sección 3.1, en donde dicho aminoácido se lipida en diferentes posiciones, incluyendo la posición 20 como lo indica la SIC.

Sin embargo, dicha estructura difiere significativamente de la estructura polipeptídica reclamada por los compuestos de la presente invención en tanto (i) no comprende ninguna modificación en la posición 28, (ii) no comprende los aminoácidos 30 a 34, y (iii) difiere en la naturaleza de otras posiciones (por ejemplo, las posiciones 16 a 18, 20, 21, 24, 25, 27 y 29). Adicionalmente, D2 enseña que la primera posición para ser modificada con Lys y de este modo lipidarla corresponde a Tyr10, puesto que el lípido sería menos disruptivo donde el glucagón es naturalmente hidrofóbico, además, la modificación de las posiciones 11, 12, 15 y 20 mostraron actividades *in vitro* menores a través de la acilación del lípido espaciador.

En este sentido, D2 sugiere que el Compuesto 17 no redujo el peso de los ratones en una manera estadísticamente significativa, enseñando que dichos resultados *in vivo* reflejan la importancia de conservar el aminoácido nativo (glucagón) para lograr un agonismo deseado del receptor. La Figura 2F ilustra que el cambio de peso producido por el compuesto 17 se encuentra cercano al producido por el vehículo, mientras que otras sustituciones tales como Lys 10, 16 y 17 evidencian efectos *in vivo* significativamente mejorados.

Se hace evidente, que D2 no solo carece de las características estructurales particulares de los compuestos de la presente invención, sino que también se aleja de las modificaciones estructurales necesarias para obtener la materia aquí reclamada, pues enseña claramente que reemplazar el aminoácido nativo de glucagón en la posición 20 por lisina y agregar un lípido en tal posición daría como resultado efectos insignificantes. Además, no incluye ninguna

sugerencia para hacer tal reemplazo ya que dichas posiciones son de importancia relevante para el agonismo del péptido.

Así entonces, partiendo de las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no habría deducido de manera obvia y evidente la estructura del compuesto aquí reclamado ni mucho menos habría podido tener alguna expectativa de lograr los efectos técnicos demostrados.

Contrario a lo que concluye la SIC, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente los compuestos polipeptídicos de la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. Los documentos citados por la SIC no divulgan, sugieren o enseñan péptidos como los de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo citado, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos, lo cual como se demostró anteriormente no sucede en el presente caso.

Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata** a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”⁶ (énfasis fuera del texto).*

En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues los compuestos y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona

⁵ Ibídem.

⁶ Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2

medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos compuestos.

Tal y como lo señalé anteriormente, D1 no proporciona las enseñanzas y sugerencias necesarias que de forma clara e inequívoca motiven a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la presente invención y por otra parte, D2 no solo no permite superar las deficiencias de D1 sino que además las divulgaciones de D2 sugieren ir en contra de las características esenciales de la presente invención.

iii) Salta a la vista que en el momento de la realización del primer examen de fondo, la SIC no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis de la SIC, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos de la presente invención siguiendo los argumentos expuestos por la SIC, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza la SIC, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”⁷ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo de la SIC, donde supuestamente el desarrollo de los compuestos aquí reclamados, así como sus propiedades mejoradas, son obvias, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la

⁷ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1.

investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

Así, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones de la SIC, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

En este sentido, la SIC no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D1 y D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. De hecho, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar que los documentos citados no mencionan las características estructurales de los compuestos reclamados tales como los aminoácidos Glu o Ser como definición de la posición Xaa28, una cadena definida por 5 aminoácidos a saber Gly-Pro-Ser-Ser-Gly, sustituciones conservativas de aminoácidos en donde Lys, His o Asn puedan reemplazarse por Glu o Ser respecto a la definición de la posición Xaa28 del péptido, modificaciones en la posición 28, los aminoácidos particulares de las posiciones 30 a 34 y la naturaleza particular de otras posiciones, por ejemplo 16 a 18, 20, 21, 24, 25, 27 y 29.

Así entonces, las conclusiones de la SIC simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de los compuestos reclamados en la presente invención a partir de porciones aleatorias del arte previo, siendo que la mera e inconexa mención de la lipídación de los análogos de glucagón en el arte previo citado por la SIC no representa una motivación suficiente que guíe inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia para obtener los compuestos particulares reclamados en la presente invención con los efectos específicos logrados.

iv) Por otra parte, cualquier persona medianamente versada en la materia conocería que la conjugación de un péptido con un ácido graso tiene ventajas con respecto a un perfil de farmacocinética mejorada y/o relación equilibrada de actividad co-agonista de Gcg-R/GLP-1-R, podría esperarse también que el compuesto pueda perder actividad ya que existe potencial para interferencia con la interfaz de unión de ya sea el receptor de Gcg receptor o el receptor de GLP-1. Sin embargo la presente invención divulga que la conjugación del residuo de Lisina en la posición 20 con un ácido graso retiene la actividad

in vitro e *in vivo* en ambos receptores a una mayor extensión que es el caso cuando los aminoácidos en otras posiciones son conjugados con un ácido graso.

Por lo tanto, lograr la actividad demostrada por los compuestos reclamados en vista de la pérdida potencial de actividad debida a la interferencia con la interfase de unión habría sido imposible de predecir. Adicionalmente las modificaciones que llevaron a la obtención de los compuestos reclamados son contrarias a las divulgaciones del arte previo, de tal manera que la presente invención no solo resulta inventiva por sobre el arte previo citado por la SIC, sino que también el desarrollo de los compuestos aquí reclamados representa la superación de un prejuicio técnico, al resolver el problema de modificar el péptido con Lys en su posición 20 logrando un efecto agonista deseado para el receptor y reduciendo de una forma estadísticamente significativa el peso de los ratones, adoptando medios técnicos no utilizados anteriormente, lo cual, tal como lo señala la Guía de la SIC, es un claro indicio de la existencia de nivel inventivo⁸.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los compuestos aquí reclamados con sus características estructurales reivindicadas, esperando obtener los efectos biológicos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

4. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que esta solicitud se encuentra concedida en Estados Unidos y ha sido aceptada para concesión por la Oficina Europea de Patentes.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

⁸ Superintendencia de Industria y comercio, op. cit., sección 2.13.5.3.1

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Pago por examen adicional.