

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Tercer Examen de Fondo)

1. Un péptido que es co-agonista del receptor de glucagón (GCG) y del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), que comprende la secuencia de aminoácidos:

HX₂QGTX₆TSDX₁₀SX₁₂YLX₁₅X₁₆RX₁₈AQDFVQWLX₂₇DT (SEQ ID NO: 20)

en la que X₂ es D-serina, L-alanina, o ácido 1-aminociclobutanocarboxílico;

X₆ es L-fenilalanina, para-fluorofenilalanina o treo- β -fenilserina;

X₁₀ es L-lisina o para-aminometilfenilalanina;

X₁₂ es L-lisina o L-leucina;

X₁₅ es ácido L-glutámico, L-leucina o ácido L-aspártico;

X₁₆ es L-alanina o L-valina;

X₁₈ es L-alanina o L-arginina;

X₂₇ es L-leucina, metionina-sulfona o L-norleucina;

el aminoácido en la posición 10 está conjugado con un grupo palmitoílo por un espaciador de dipéptido de ácido gamma-glutámico ácido gamma-glutámico (γEγE); y

en donde el péptido está sustituido o no sustituido con un grupo protector, en donde el grupo protector está unido al grupo carboxi C-terminal del péptido; con la condición de que el péptido no tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El péptido de la Reivindicación 1, en el que el péptido tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 8, 10, 13 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El péptido de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el péptido es un coagonista del receptor de glucagón y del receptor de GLP-1 y tiene una proporción de CE₅₀ en el receptor de glucagón con respecto a la CE₅₀ en el receptor de GLP-1 de 0,88 a 1,25, de 0,90 a 1,25, de 0,90 a 1,10, de 0,90 a 1,00, o de 1,0±0,12.

4. Un péptido de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende la secuencia de aminoácidos del glucagón humano natural que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 1 pero en la que la L-serina en la posición 2 se reemplaza por una D-serina; la tirosina en la posición 10 se reemplaza por (i) L-lisina conjugada con un grupo palmitoílo por un espaciador de dipéptido de ácido gamma-glutámico-ácido gamma-glutámico o (ii), para-aminometilfenilalanina conjugada con un grupo palmitoílo por un espaciador de dipéptido de ácido gamma-glutámico-ácido gamma-glutámico (γEγE); en el que el péptido es un coagonista del receptor de glucagón y del receptor de GLP-1 y tiene

una proporción de CE_{50} en el receptor de glucagón con respecto a la CE_{50} en el receptor de GLP-1 de 0,88 a 1,25, de 0,90 a 1,25, de 0,90 a 1,10, de 0,90 a 1,00, o de $1,0 \pm 0,12$, y en la que el péptido está sustituido o no sustituido con un grupo protector, en donde el grupo protector está unido al grupo carboxi C-terminal del péptido, y

en donde la serina en la posición 16 se reemplaza por L-alanina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El péptido de la Reivindicación 4, en el que la arginina en la posición 18 se reemplaza por L-alanina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El péptido de la Reivindicación 4, en el que la metionina en la posición 27 se reemplaza por L-leucina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El péptido de la Reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la asparagina en la posición 28 se reemplaza por ácido L-aspartico.

8. El péptido de la Reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la serina en la posición 16 se reemplaza por L-alanina, la arginina en la posición 18 se reemplaza por L-alanina, la metionina en la posición 27 se reemplaza por L-leucina y la asparagina en la posición 28 se reemplaza por ácido L-aspartico.

9. Una composición que comprende un péptido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición que comprende un péptido de la Reivindicación 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una insulina o análogo de insulina; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. El péptido de la Reivindicación 1, en el que el péptido tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El péptido de la Reivindicación 1, en el que el péptido tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El péptido de la Reivindicación 1, en el que el péptido tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El péptido de la Reivindicación 1, en el que el péptido tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El péptido de la Reivindicación 1, en el que el péptido tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El péptido de las Reivindicaciones 1, 2, 4, 9, 10 y 11 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de sodio.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0003832

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “COAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES DE GLUCAGÓN Y DE GLP-1”**

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2017/000072

RESPUESTA AL OFICIO No. 368, NOTIFICADO EL 1 DE MARZO DE 2019
(TERCER 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. a- 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 el 16 de noviembre de 2018, junto con la respuesta al Segundo Examen de Fondo. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- en la Reivindicación 1 se elimina el número “I”;
- en la Reivindicación 4 se elimina la expresión “y hasta tres sustituciones de aminoácidos adicionales”.

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 original.

2. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad y soporte del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara porque la expresión “*Un péptido 1*” presenta un error tipográfico;
- la Reivindicaciones 4 no es concisa ni presenta sustento en el Capítulo Descriptivo, ya que define un péptido en términos de que este presenta hasta tres sustituciones de aminoácidos adicionales, y no se hace referencia al tipo de sustitución estructural indicando la posición y el aminoácido específico que ha sido sustituido dentro de la secuencia SEQ ID NO: 1.

b- i) En primer lugar me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito, en el cual se corrige el error tipográfico señalado por el Examinador, eliminando el número “1” del preámbulo de la Reivindicación 1. Así, considero superada la objeción elevada por el Examinador.

ii) Ahora bien, en relación con la objeción del Examinador sobre la falta de soporte de la Reivindicación 4, me permito nuevamente llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto en el cual se elimina la expresión “*y hasta tres sustituciones de aminoácidos adicionales*” de modo que ahora reclama un péptido en donde se encuentran completamente definidas las sustituciones de las posiciones 2 y 10 de la SEQ ID NO: 1.

iii) Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por el Examinador con respecto a falta de claridad, concisión y sustento en el Capítulo Descriptivo, del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

3. a- El Examinador insiste que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de la patente US2014/0221283 (D1).

El Examinador sostiene que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 porque divulga un péptido con actividad co-agonista del receptor de glucagón y del receptor de GLP-1 caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, en donde X₂ es D-serina; X₆ es L-fenilalanina; X₁₀ es L-lisina; X₁₂ es L-lisina; X₁₅ es ácido L-aspartico; X₁₆ es ácido L-glutámico; X₁₈ es L-alanina; X₂₇ es L-leucina; y en donde dicho péptido en la posición 10 está conjugado con un grupo palmitoílo (grupo acilo graso C₁₆) a través de un espaciador de ácido gamma-glutámico (Pág. 40, listado de secuencias), y adicionalmente divulga una composición farmacéutica que comprende el péptido modificado análogo de glucagón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable (pág. 24, párrafo [0249]).

La diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 consiste en que el péptido reclamado por el solicitante presenta una sustitución de una serina (S) en la posición X₁₆ por una alanina (A) o por una valina (V). En este sentido, no hay un efecto técnico inesperado asociado a esta diferencia, puesto que al igual que los péptidos caracterizados según las SEQ ID NO.: 7, 8 o 10 reclamados en la presente invención, los enseñados en D1 demuestran efectos benéficos *in vivo* relacionados con el incremento de la pérdida de peso, como se evidencia luego de la administración de 9 nmol/kg del péptido de SEQ ID NO.: 12 a ratones durante 9 días, provocando una pérdida de peso aproximada del 29,8% (pág. 34, párrafo [0330]). Por lo tanto, el problema técnico objetivo se puede formular como: “*Cómo proporcionar péptidos co-agonistas del receptor de glucagón y el receptor GLP-1 alternativos, que produzcan mayor pérdida de peso y supresión de la ingesta de alimentos en un sujeto que lo necesite.*”

Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia se basaría en las enseñanzas de D1 para producir péptidos con actividad co-agonista del receptor de glucagón y del receptor GLP-1, con potencia aumentada, útiles para incrementar la pérdida de peso y suprimir la ingesta de alimentos en un sujeto como lo demuestra el péptido caracterizado por la SEQ ID NO.: 19 y llegaría de esa manera a la Reivindicación 1 de manera obvia.

b- i) En primer lugar, me permito reiterar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a péptidos análogos de glucagón con vida media *in vivo* incrementada y actividad agonista balanceada en el receptor de GLP-1 y el receptor de glucagón, que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20,

HX₂QGTX₆TSDX₁₀SX₁₂YLX₁₅X₁₆RX₁₈AQDFVQWLX₂₇DT (SEQ ID NO: 20)

en la que X₂ es D-serina, L-alanina, o ácido 1-aminociclobutanocarboxílico;

X₆ es L-fenilalanina, para-fluorofenilalanina o treo-β-fenilserina;

X₁₀ es L-lisina o para-aminometilfenilalanina;

X₁₂ es L-lisina o L-leucina;

X₁₅ es ácido L-glutámico, L-leucina o ácido L-aspártico;

X₁₆ es L-alanina o L-valina;

X₁₈ es L-alanina o L-arginina;

X₂₇ es L-leucina, metionina-sulfona o L-norleucina;

el aminoácido en la posición 10 está conjugado con un grupo palmitoílo por un espaciador de dipéptido de ácido gamma-glutámico ácido gamma-glutámico (γEγE) y en donde el péptido está sustituido o no sustituido con un grupo protector, en donde el grupo protector está unido al grupo carboxi C-terminal del péptido; con la condición de que el péptido no tenga la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en respuesta a las objeciones del Examinador relacionadas con la 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)¹. 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” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (subrayado fuera de texto).

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”*. El Examinador identifica a D1 como el documento que está más cercano a la Reivindicación 1, así que consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención.

D1 divulga péptidos y variantes de péptidos que proporcionan actividad mejorada sobre el receptor GLP-1, en comparación con el glucagón nativo.

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

Con la finalidad de determinar las diferencias existentes entre la presente invención y D1, me permito señalar que D1 enseña en la página 30, párrafo [00120] que el aminoácido promotor de alfa-hélice proporciona mayor estabilidad a esta conformación en comparación con la glicina o la **alanina** y que en algunas modalidades, el aminoácido que promueve la formación de alfa-hélice es un aminoácido di-sustituido alfa-alfa (énfasis fuera del texto).

Adicionalmente, en la página 40, párrafo [00150] de D1 se establece que en una modalidad la potencia mejorada de glucagón y GLP-1 está dada por una modificación del aminoácido en la posición 16 del glucagón nativo (SEQ ID NO: 1). Sin limitarse a los ejemplos, tal

¹ 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.

potencia aumentada puede obtenerse por **sustitución de la serina naturalmente encontrada en la posición 16, por ácido glutámico u otro aminoácido con carga negativa que tenga una cadena lateral con una longitud de 4 átomos**, o alternativamente con cualquiera entre ácido glutámico, ácido homoglutámico o ácido homocistéico, o un aminoácido cargado que tenga una cadena lateral que contenga al menos un heteroátomo y con una longitud de dicha cadena lateral de 4 (3 a 5) átomos (énfasis fuera del texto).

D1 también enseña que en algunas modalidades la serina en la posición 16 de la SEQ ID NO: 1 puede ser sustituida por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en **ácido glutámico, glutamina, ácido homoglutámico, ácido homocistéico, treonina o glicina**. D1 señala que en algunos aspectos específicos, **el residuo de serina en la posición 16 se sustituye con ácido glutámico o una sustitución conservadora del mismo** (énfasis fuera del texto).

Adicionalmente a lo anterior, en la página 5, párrafo [0026] de D1 se definen las sustituciones conservadoras de aminoácidos como el reemplazo de un aminoácido con otro que tiene propiedades similares (por ejemplo, tamaño, carga, hidrofobicidad, hidrofiliidad y/o aromaticidad), y las sustituciones incluyen intercambios entre uno de los siguientes cinco grupos:

- residuos alifáticos pequeños, no polares o ligeramente polares: **Ala**, Ser, Thr, Pro, Gly;
- **residuos polares, cargados negativamente** y sus amidas y ésteres: Asp, Asn, **Glu**, Gln, ácido cistéico y ácido homocistéico (énfasis fuera del texto).

De acuerdo con lo anterior, es posible establecer que los péptidos reclamados no se diferencian de lo divulgado en D1 por las SEQ ID NO: 7, 8, 10, 12, 13 y 16, sino que éstos presentan sustituciones respecto a la SEQ ID NO: 19 de D1 que son contrarias a las divulgaciones de D1, tal como la D-serina en posición 2 y la alanina en posición 16. En ese sentido, las enseñanzas de D1 no solo son diferentes sino contrarias a las características de los péptidos reclamados, ya que lo que D1 enseña precisamente es que la alanina **no** es un aminoácido promotor de la alfa-hélice estable y que la serina en posición 16 se debe reemplazar por un aminoácido cargado negativamente y con una cadena lateral de 4 átomos para lograr una potencia mejorada, por ejemplo ácido glutámico o sustituciones conservadoras del mismo. En este sentido, D1 no enseña la alanina en posición 16 como una sustitución conservadora para el ácido glutámico, dadas las evidentes diferencias estructurales, físicas y químicas que presentan estos aminoácidos, particularmente, la carga y la longitud de cadena que según D1 son características esenciales para lograr una potencia mejorada. Por lo tanto, las divulgaciones de D1 son contrarias a la sustitución de serina con alanina en la posición 16 para obtener péptidos con potencia aumentada.

Adicionalmente, las estructuras peptídicas aquí reclamadas, presentan sustituciones y conjugaciones diferentes con C₁₆ a través de espaciadores γ -Glu, en este contexto, me permito resaltar los efectos inesperados de estos espaciadores en donde la sustitución de K γ E γ EC₁₆ por K γ EC₁₆ en la posición 10 de la presente invención provoca una pérdida de peso aumentada para el péptido caracterizado por la SEQ ID NO.: 10.

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

En este punto, me permito nuevamente diferir respetuosamente de la opinión del Examinador en su determinación del efecto técnico asociado a las diferencias entre D1 y la presente invención.

Tal como se puede observar en el Ejemplo 18 y la Figura 1, me permito reiterar que la sustitución de K γ E γ EC₁₆ por K γ EC₁₆ en la posición 10 de los péptidos reclamados, tiene el beneficio inesperado de incrementar la pérdida de peso obtenida por el uso del péptido de SEQ ID NO: 10, en relación con el péptido de SEQ ID NO: 6 en donde la lisina en posición 10 se sustituye por K γ EC₁₆. Así, mientras con el péptido de SEQ ID NO: 6 se obtiene una pérdida de peso de aproximadamente 10,5 g, sorprendentemente con el péptido de SEQ ID NO: 10 el resultado es de aproximadamente 13 g.

De igual manera, como se observa en el Ejemplo 19 y la Figura 2, se encontró sorprendentemente que el péptido de SEQ ID NO: 10 de la presente invención dio como resultado una pérdida de peso de aproximadamente 17%, y el Ejemplo 20 y la Figura 3 muestran una supresión de la ingesta de alimentos significativa obtenida con el péptido de SEQ ID NO: 10.

Adicionalmente, con la evidente pérdida de peso y la supresión de la ingesta de alimentos señalada en los ejemplos anteriores, tal y como se observa en el Ejemplo 21 y la Figura 4, también se encontró una disminución de la glucosa ambiente obtenida para el péptido de la SEQ ID NO: 10 y 11 de aproximadamente 75 mg/dL al segundo día de dosificación con 9 nmol/kg de péptidos.

Además, con respecto a la relación efecto esperado del péptido y la dosis empleada, me permito reiterar que la EC₅₀ de los péptidos del arte previo siguen una tendencia diferente que los péptidos aquí reclamados. En el caso del arte previo, la EC₅₀ relacionada al receptor del glucagón es mayor que la EC₅₀ relacionada al receptor GLP-1, mientras que los péptidos de la presente invención tienen valores EC₅₀ mayores para el GLP-1 que la EC₅₀ para el receptor de glucagón.

Así, las diferencias estructurales entre D1 y la presente invención anteriormente resaltadas conducen por lo tanto a diferencias funcionales. Específicamente, la presente invención

está dirigida a péptidos que son agonistas balanceados del receptor GLP-1 y del receptor de glucagón, además de presentar vida media in vivo incrementada, mientras que D1 divulga péptidos con actividad mejorada al receptor GLP-1 relativo al glucagón nativo.

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?*”². Adicionalmente, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) “se debe definir el problema **sin incluir elementos de la solución**, porque entonces la solución sería evidente³” (énfasis fuera del texto).

Dado que el Examinador no consideró todos los efectos técnicos logrados por los péptidos reclamados, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “Cómo *proporcionar péptidos co-agonistas del receptor de glucagón y el receptor GLP-1 alternativos, que produzcan mayor pérdida de peso y supresión de la ingesta de alimentos en un sujeto que lo necesite*”.

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 péptidos co-agonistas del receptor de glucagón y el receptor GLP-1, con potencia aumentada, vida media in vivo incrementada, que produzcan mayor pérdida de peso y supresión de la ingesta de alimentos?*

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.

i) 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 o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁴ (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, 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

² Ibídem.

³ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 10.2.1

⁴ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), Sección 2.13.5.1, páginas 13-134

documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En este punto, el Examinador no aporta algún otro documento que permita desarrollar esta etapa tal y como se especifica por la SIC en su guía. Sin embargo, me permito reiterar nuevamente que D1 no enseña o sugiere de manera evidente la estructura y características técnicas específicas reclamadas por los péptido de la presente invención, en donde, ninguna sugerencia en D1 motivaría a la persona medianamente versada en la materia a usar D-serina en la posición 2 y alanina en la posición 16 del péptido de la SEQ ID.: 19 divulgado en D1, esperando obtener los efectos técnicos alcanzados por lo péptidos aquí reclamados.

Por el contrario, D1 sugiere no usar alanina como un aminoácido promotor de la alfa-hélice estable, sino un aminoácido di-sustituido alfa-alfa, motivo por el cual D1 se aleja de usar la alanina como un aminoácido alfa-hélice estable para la conformación del péptido, particularmente adecuado en posición 16, que permita obtener péptidos con potencia mejorada. Contrario a esto, la persona medianamente versada en la materia encontraría en D1 motivación para desarrollar de manera obvia y evidente compuestos peptídicos en los que se sustituya la serina de la posición 16 con cualquier aminoácido que cumpla con propiedades puntuales como tener carga negativa y una cadena lateral con una longitud de 4 átomos, ser ácido glutámico, ácido homoglutámico, ácido homocistéico, glutamina, ácido aminoisobutírico (AIB), treonina o glicina. Por este motivo, la alanina no corresponde con un aminoácido adecuado que siguiendo las enseñanzas de D1 pueda situarse en la posición 16; esperando obtener con este reemplazo péptidos con potencia o estabilidad mejorada, ya que no posee las características que lo conviertan en una sustitución conservadora de ácido glutámico.

Por lo tanto, es evidente que a partir de este documento, la persona medianamente versada en la materia no hubiese podido predecir de manera sencilla las propiedades de los péptidos reclamados en la presente invención tal como señala el Examinador. En consecuencia y basado en las enseñanzas de D1 la persona medianamente versada en la materia **descartaría** en primera medida incluir un aminoácido como alanina en la posición 16 del péptido, dado que encuentra en D1 todo el apoyo técnico que soporta esta decisión.

Así, con base en las enseñanzas de D1, una persona medianamente versada en la materia no habría podido derivar los péptidos de la presente invención de manera obvia y evidente, con las sustituciones de aminoácidos específicas que estos contienen, ni predecir con alguna expectativa los efectos sorprendentes que estos proporcionan. De hecho, D1 se aleja del uso del aminoácido de Ala como un aminoácido alfa hélice promotor. Adicionalmente reitero, que **dicho documento sugiere sustituir Ser en la posición 16 con ácido glutámico o un sustituyente conservativo del mismo**, lo cual evidentemente no incluye Ala dada la diferencia en polaridad, tal y como ya se había indicado. Además, la

estructura de los péptidos reclamados en la presente invención tiene sustituciones y conjugaciones al C₁₆ vía espaciadores γ -Glu diferentes a las previamente divulgadas.

ii) Salta a la vista que en el momento de la realización del tercer examen de fondo, el Examinador no fundamenta su análisis según lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto a la evaluación del 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 péptidos aquí reclamados, las cuales, 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 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 del Examinador, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los péptidos de la presente invención, 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 el Examinador, 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”⁵ (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.

En este sentido, el Examinador 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, 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 el documento citado no menciona las características de los péptidos reclamados, por ejemplo, la D-serina en posición 2 y la alanina en posición 16 (con respecto a la SEQ ID NO: 1), lo que soporta el

⁵ Ibídem.

hecho de que este tipo de modificaciones no corresponden con una práctica rutinaria habitual que se encuentre sustentada en las enseñanzas aportadas por D1.

Contrario a lo que concluye el Examinador, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente los péptidos de la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. El documento citado por el Examinador no divulga, sugieren o enseña péptidos similares a las de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el MAP establece que 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 documentos⁶. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química 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**⁷. 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**”⁸ (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 péptidos y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto motivada a desarrollar sustituciones contrarias a las que incluyen los péptidos reclamados, considerando especialmente que D1 se aleja de la estructura peptídica reclamada en la presente invención y habría estado forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos péptidos.

⁶ Ibídem.

⁷ Ibídem.

⁸ Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2

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 el documento citado. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los péptidos aquí reclamados.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su tercer 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.