

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. 214, NOTIFICADO EL 13 DE ENERO DE 2020
(SEGUNDO 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. a- La SIC objeta la claridad de las Reivindicaciones 1, 12 y 15, 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.

b- i) En respuesta a las objeciones de la SIC, me permito insistir en que el término “*opcionalmente*” es un término completamente claro para cualquier persona medianamente versada en la materia y normalmente es aceptado en la práctica de patentes a nivel mundial. En el presente caso, el término “*opcionalmente*” se refiere particularmente a la presencia o ausencia de un grupo amina en el aminoácido C-terminal para ser amidado, lo cual no representa de manera alguna una excesiva complejidad o un sinnúmero de posibilidades. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia entendería con facilidad que el alcance de la invención incluye compuestos ya sea con la presencia o ausencia de un grupo amino en el aminoácido terminal, lo cual es completamente comprensible para el experto en la materia y no introduce ambigüedades en torno al alcance y los límites de la materia reclamada.

Adicionalmente, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Por consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

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

2. a- i) La SIC señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de la patente US2011/0257092 (D3).

La SIC considera que D3 es el arte previo más cercano a las Reivindicación 1, dado que divulga análogos co-agonistas de glucagón los cuales exhiben actividad incrementada al receptor de glucagón y GLP-1, estabilidad biofísica e incremento en la solubilidad, los cuales sirven para tratar la hipoglucemia ya que pueden compensar los niveles bajos de glucosa en sangre y nivelar el exceso de glucosa en sangre.

El Despacho afirma que este documento también divulga el efecto de las extensiones en el C-terminal, el incremento en la solubilidad por efecto de la acilación con cadenas de diferente longitud, la activación del receptor GLP-1 y de glucagón en péptidos acilados en la lisina 10, los cuales incrementan su potencial al ser acilados con C18, la activación del receptor GLP-1 y de glucagón en análogos de glucagón que contienen AIB en la posición 2 y un ácido graso 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 cardiaca.

La SIC argumenta que la diferencia entre las Reivindicación 1 y el péptido divulgado en D3 radica en la posición de la lipidación en el péptido de la SEQ ID N° 2, la sustitución del aminoácido 28 por Glu y la extensión en el C-terminal.

El Despacho afirma que no se evidencia un efecto técnico asociado al incluir la lipidación en la lisina 20, porque los compuestos 1 a 4 presentan una potencia funcional, expresada mediante EC_{50} en un rango comprendido entre 23.9 a 106 nM para GLP-1 y de 7.21 a 68.6 nM para glucagón humano, los cuales son valores superiores a los reportados en el documento D3. Además, argumenta que no se evidencian experimentos en el Capítulo Descriptivo, en donde se describa el efecto individual de la sustitución del aminoácido 28 por Glu y la extensión en el C-terminal.

De esta manera, de acuerdo con el Despacho, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es *“¿Cómo modificar los compuestos que activan los receptores GLP1 y glucagón conocido en el documento D3 con el fin de obtener compuestos alternativos?”*. Sin embargo, afirma que incluir la lipidación de la lisina 20, la sustitución del aminoácido 28 por Glu y la extensión en el C-terminal en el péptido para obtener el compuesto de la SEQ ID NO 2 de la solicitud, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a la acilación de péptidos análogos de glucagón dentro de la posición 1 a 29, además argumenta que D3 también divulga el efecto de extensiones de diferente longitud en el C-terminal y sugiere la sustitución del aminoácido 28 por Asp o Glu.

Por lo tanto, la SIC considera que la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la lipidación de la lisina 20, la sustitución del aminoácido 28 por Glu y la extensión en el C-terminal de los péptidos divulgados en el documento D3, en los péptidos análogos de glucagón divulgados en el mismo documento, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

Adicionalmente, la SIC argumenta que D3 menciona péptidos análogos de glucagón en donde el aminoácido 28 puede ser Alanina, la cual corresponde a una sustitución conservativa respecto a serina., en donde se pueden utilizar enlazadores γ -Glu o γ -Glu- γ -Glu, la unión covalente a residuos de ácido grasos de C2 a C30, los cuales incrementan su potencial al ser acilados con C18.

Finalmente concluye que las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al compuesto de la Reivindicación 1, por lo cual considera que no tienen nivel inventivo.

ii) De manera similar, la SIC argumenta que la Reivindicación 12 carece de nivel inventivo a la luz de D3. La SIC señala que la diferencia entre D3 y la

Reivindicación 12 consiste en la sustitución del aminoácido 28 por Glu y la extensión en el C-terminal. Sin embargo, de acuerdo con la SIC, a pesar de estas diferencias, los compuestos 1 a 4 presentan una potencia funcional, expresada mediante EC_{50} en un rango comprendido entre 23.9 a 106 nM para GLP-1 y de 7.21 a 68.6 nM para glucagón humano, los cuales son valores superiores a los reportados en el documento D3.

La SIC considera que el problema técnico que pretende resolver la invención reivindicada en la Reivindicación 12 corresponde a “¿Cómo modificar los compuestos que activan los receptores GLP1 y glucagón conocido en el documento D3 con el fin de obtener compuestos alternativos?”. Sin embargo, según la SIC, incluir la sustitución del aminoácido 28 por Glu y la reducir la extensión en el C-terminal en el péptido para obtener el compuesto de la SEQ ID NO 2 de la solicitud, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere al efecto de extensiones de diferente longitud en el c-terminal y a la sustitución del aminoácido 28 por Asp o Glu.

Por lo tanto, la SIC considera que la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la sustitución del aminoácido 28 por Glu y reducir la extensión en el C-terminal de los péptidos divulgados en el documento D3 y llegaría de esa manera a la Reivindicación 12, por lo cual la considera obvia.

Adicionalmente, la SIC argumenta que D3 menciona péptidos análogos de glucagón en donde el aminoácido 28 puede ser Alanina, la cual corresponde a una sustitución conservativa respecto a serina.

Finalmente concluye que las Reivindicaciones dependientes 13 y 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al compuesto de la Reivindicación 12, por lo cual considera que no tienen nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, me permito reiterar que la presente invención está dirigida a un polipéptido o sal del mismo 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 con un ácido graso de C₁₄-C₂₄ mediante un enlazador que es ([2-(2-aminoetoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)_t, en donde t es 1 o 2; y el aminoácido C-terminal es opcionalmente amidado (SEQ ID NO: 2), reclamado en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado junto con mi respuesta al primer examen de fondo, el 17 de julio de 2019.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la Reivindicación 1 de la presente invención, 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)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” 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 D3 como el documento más cercano a la Reivindicación 1, 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 D3 como el arte previo más cercano a la invención.

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.

D3 divulga análogos co-agonistas de glucagón los cuales exhiben actividad incrementada al receptor de glucagón y GLP-1. D3 divulga que la actividad potenciada de los péptidos análogos de glucagón se logra mediante modificaciones a la SEQ ID NO: 1, como la formación de puentes intramoleculares o la sustitución del ácido carboxílico terminal con un grupo amida, modificación de los polipéptidos por pegilación, alquilación por acilación, sustitución de aminoácidos C-terminales, el truncamiento C-terminal, o la adición de un péptido carboxilo terminal seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO 26 (GPS SGAPPS), SEQ ID NO: 27 (KRNRNNIA) y SEQ ID NO 28 (KRNR).

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

Tal como reconoce el Despacho, los péptidos divulgados en D3 difieren de la presente invención en la posición de la lipidación en el péptido de SEQ ID NO. 2, sustitución del aminoácido en la posición 28 por Glu y la extensión en el C-terminal. Sin embargo, estas no son las únicas diferencias entre los péptidos divulgados en D3 y la presente invención. En particular, los aminoácidos de las posiciones 17, 18, 23, 24 y 27 en la SEQ ID NO: 534 de D3 (citada por el Despacho) y los aminoácidos en las mismas posiciones de los péptidos de SEQ ID NO: 2 de la presente invención, son completamente diferentes.

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 no se evidencia un efecto técnico asociado a las diferencias identificadas, porque los compuestos 1-4 presentan una potencia funcional, con un EC₅₀ para glucagón humano mayor que los compuestos de D3, en tanto la potencia funcional no puede ser considerada el único efecto técnico evaluable en la invención. En este sentido, llamo la atención sobre los siguientes aspectos:

- El Capítulo Descriptivo de la presente invención (página 25, línea 23 a página 26, línea 23), describe claramente que la longitud, composición y **posición del ácido graso** son críticas para lograr la relación equilibrada de actividad co-agonista de Gcg-R / GLP-1-R que es una característica de los compuestos de la presente invención, además de afectar la vida media en plasma, la estabilidad física, la solubilidad y la estabilidad in vivo de los compuestos de la presente invención. De manera particular, en la página 27, líneas 6 a 10, se establece 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 en mayor medida que cuando los aminoácidos

de otras posiciones se conjugan con un ácido graso. Así, la lipidación particular del residuo de lisina en la posición 20 logra numerosos efectos técnicos de importancia a nivel farmacológico, los cuales no son reconocidos por el Despacho y no se encuentran de manera alguna sugeridos en D3, dado que contrario a las afirmaciones de la SIC, este documento enseña que *“se proporciona una mayor actividad en los receptores GLP-1 y glucagón (...) uniendo covalentemente un grupo acilo o alquilo a la cadena lateral del aminoácido en la posición 10 del péptido”* (mi traducción – mi subrayado) (Página 13, párrafo [0136] de D3).

Por lo tanto, aunque de manera general D3 se refiere a la acilación de péptidos análogos de glucagón dentro de la posición 1-29, como lo afirma el Despacho, el documento es reiterativo sobre la acilación en el residuo 10. Así, mientras sólo menciona que el residuo conjugado a un ácido graso puede ser el residuo 20 (entre otras 28 opciones) en el párrafo [0215], es claro a partir de la **lectura completa** del documento que este sugiere claramente la acilación en el aminoácido 10, como se menciona en el párrafo [23], donde se insiste en que *“la actividad mejorada en los receptores de GLP-1 y glucagón para péptidos análogos de glucagón que carecen de un puente intramolecular...se proporciona mediante la adición de un grupo acilo o alquilo a la cadena lateral del aminoácido en la posición 10 del péptido...en este documento se proporciona un péptido análogo de glucagón que carece de un puente intramolecular covalente que comprende AIB en la posición 16 y un grupo acilo graso C14, C16 o C18 unido covalentemente a un residuo Lys en la posición 10 (mi énfasis, mi subrayado)”*. De hecho, en la modalidad preferida mencionada en este párrafo, el péptido tiene AIB en la posición 16, que es otro punto de distinción de los compuestos de la presente invención. Así mismo, el párrafo [0237] de D3 menciona que *“...los péptidos que comprenden un espaciador acilado unido covalentemente a la cadena lateral del aminoácido en la posición 10 exhiben potencia mejorada tanto en los receptores GLP-1 como en los receptores de glucagón”* (mi traducción).

De lo anterior, es claro que la actividad co-agonista de los péptidos de D3 se atribuye a la unión de un grupo acilo o alquilo específicamente al aminoácido en la posición 10 del péptido, mientras en la presente invención, como se mencionó anteriormente, se establece que el ácido graso en el residuo de lisina en la posición 20 retiene la actividad *in vitro* e *in vivo* en ambos receptores en mayor medida que cuando los aminoácidos de otras posiciones se conjugan con un ácido graso.

- De otro lado, el Despacho cita el párrafo [0238] de D3, indicando que allí se divulga la sustitución del aminoácido 28 por Glu. Sin embargo, dicho párrafo cita referencias donde se describen métodos para la acilación de péptidos. De manera similar, el Despacho cita los párrafos [0285] y [0111] de D3 indicando que allí se divulgan modalidades en donde la posición 28 está sustituida con Alanina, que es una sustitución conservativa respecto a Serina. Sin embargo, el párrafo [0111] indica cuáles mutaciones son consideradas conservativas, sin referirse a ninguna modalidad en específico. De su parte, el párrafo [0285] menciona que la posición 28 puede ser ocupada por Asp, Asn o Lys. De hecho, más adelante en el mismo párrafo, se establece que la posición 28 es sustituida por Asp o Asn (sustituciones conservativas respecto a Glu) **sólo en las siguientes modalidades:** i) cuando hay Asp en la posición 15, Glu, Gln, ácido homoglutámico o ácido homocistéico en la posición 16, Gln en las posiciones 20 y 24 y Thr en la posición 29 o ii) cuando hay Glu en las posiciones 15 y 16, Gln en las posiciones 20 y 24 y Thr en la posición 29. Así, los casos específicos en los que el residuo 28 es un aminoácido que correspondería a una sustitución conservativa, los aminoácidos en las posiciones 15, 16, 20, 24 y 29 en conjunto, resultan diferentes de los reclamados en la presente invención, por lo cual afirmar que D3 divulga dicha sustitución, resulta una afirmación fuera de contexto y a todas luces inapropiada, dado que no considera el arte previo en su totalidad, como debe hacerse dentro del análisis de nivel inventivo. Además, aun cuando hubiera sustituciones conservativas, debe haber alguna motivación en el arte previo para hacer tales sustituciones. Si no hay ningún beneficio en hacer una sustitución conservativa, la persona medianamente versada en la materia no tendría motivación para hacerla. Finalmente, al contrario de lo afirmado por el Despacho, en ninguno de los párrafos citados se hace referencia a que el aminoácido 28 pueda ser Alanina.
- Finalmente, en cuanto a la extensión del extremo C-terminal, respetuosamente difiero de la opinión del Despacho cuando afirma que este se encuentra divulgado en la Tabla 11 y Ejemplo 17 de D3, en tanto, ninguno de los ejemplos allí divulgados, hacen referencia a la extensión acortada GPSSG del extremo C-terminal. Por lo tanto, no hay ninguna motivación para que la persona medianamente versada en la materia decida realizar esta modificación al C-terminal.
- De manera similar, nuevamente llamo la atención del despacho sobre las posiciones 17, 18, 24 y 27, las cuales también corresponden a aminoácidos

diferentes en la presente invención respecto a D3. En este punto vale la pena señalar la página 28 del Capítulo Descriptivo, que revela que las sustituciones específicas en las posiciones 16, 17, 18, 20, 21, 24, 27 y 28 son capaces de mejorar la potencia, la estabilidad y la solubilidad de los compuestos que comprenden dichas sustituciones.

Así, como se establece en la página 27 del Capítulo Descriptivo, varias sustituciones de aminoácidos en relación con la oxintomodulina humana de tipo salvaje en los compuestos reivindicados son capaces de mejorar la potencia en el Gcg-R y/o GLP-1-R, compensando así la pérdida de potencia debido a la conjugación con el ácido graso mientras se mantiene una proporción adecuada de actividad co-agonista del receptor de glucagón/receptor de GLP-1.

Es importante tener en cuenta que una sustitución de un residuo de aminoácido en una proteína particular puede afectar las características de las proteínas en su conjunto, y que el efecto general puede ser beneficioso o perjudicial para la potencia farmacológica y/o la estabilidad farmacéutica. Ciertas sustituciones de aminoácidos pueden aumentar la potencia, pero tienen un efecto perjudicial sobre la estabilidad de la molécula y viceversa. Sin embargo, las sustituciones de aminoácidos en los compuestos de la presente invención proporcionan los siguientes efectos: (i) la sustitución S2Aib protege al péptido de la degradación por peptidasas, (ii) las sustituciones S16E, R17K, R18K y Q20K son capaces de mejorar la potencia de los compuestos de la invención en ensayos *in vitro* y modelos animales *in vivo*; (iii) las sustituciones D21E y Q24E son capaces de mejorar la estabilidad de los compuestos de la invención y modular la actividad *in vitro*; (iv) la sustitución M27L es capaz de proteger el péptido de la oxidación del residuo de metionina; (v) la sustitución N28E es capaz de mejorar la solubilidad de los compuestos que comprenden esa sustitución; (vi) la sustitución N28S también es capaz de mejorar la solubilidad de los compuestos que comprenden esa sustitución pero no en la misma medida que la sustitución N28E. No obstante, la solubilidad de los compuestos que comprenden una sustitución N28S puede mejorarse mediante la selección de un enlazador apropiado. Finalmente, la sustitución del residuo de asparagina en la posición 28 evita la posibilidad de que se produzca desamidación en dicha posición (página 28 del Capítulo Descriptivo). En consecuencia, las diferencias en los aminoácidos en las posiciones 17, 18, 24, 27 y 28 en su conjunto, poseen evidentes y significativos efectos técnicos que no podrían predecirse a partir de las enseñanzas de D3.

En efecto, como se menciona en la página 29 del Capítulo Descriptivo, ***“los compuestos de la presente invención de este modo contienen sustituciones de aminoácido que, separadamente o en conjunto, no solamente son capaces de mejorar la potencia, sino también son capaces de proporcionar características de solubilidad y estabilidad física mejorada y estabilidad in vivo incrementada”*** (énfasis fuera del texto).

Así, las modificaciones a la longitud, la composición y la posición del ácido graso, y opcionalmente, el enlazador, en los compuestos de la presente invención dan como resultado compuestos con una potencia mejorada, estabilidad *in vitro* e *in vivo*, solubilidad mejorada y que además poseen un perfil farmacocinético deseable, permitiéndoles soportar el potencial de dosificación diaria, dos veces a la semana, una vez por semana o mensualmente, como se establece en la página 6 y en las Tablas 8 y 9 del Capítulo Descriptivo.

Específicamente, las Tablas 5 a 7 muestran que 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, 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, llamo la atención sobre los resultados acerca de la potencia de los péptidos de la invención, especialmente sobre las Tablas 3 y 4 del Capítulo Descriptivo, que 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, que divulgan resultados *in vivo* de los compuestos reivindicados en la presente invención, en donde se demuestra que los compuestos ejemplificados disminuyen los niveles de glucosa en sangre hasta por 72 horas.

Así, resulta claro que D3 revela una gran cantidad de diversas modificaciones en varias posiciones del péptido análogo de glucagón (incluyendo deleciones, adiciones, sustituciones conservadoras/no conservadoras de aminoácidos, sustituciones de aminoácidos con carga positiva/negativa, truncamiento y/o adición de extensión C-terminal, acilación/alquilación, dimerización, formación de puente intramolecular entre las

cadena lateral de dos aminoácidos, etc.), las cuales son muy amplias, y no motivarían de ninguna manera a la persona medianamente versada en la materia a elegir específicamente las características reclamadas en la presente invención, es decir las secuencias específicas, con las sustituciones, modificaciones en el C-terminal y la acilación en la Lisina 20, como en la presente invención.

Más aún, se hace evidente, que D3 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 a reemplazar el aminoácido 10 por lisina y agregar un lípido en tal posición, añadir un AIB en la posición 16 y mantener en las posiciones 17, 18, 24, 27 y 28, aminoácidos diferentes a los de la presente invención. Por el contrario, el concepto de una potencia mejorada que se deriva de las sustituciones S16E, R17K, R18K y Q20K como se describe en la presente invención, no se encuentra sugerido en ninguna parte de D3, y por lo tanto una persona medianamente versada en la materia no encontraría ninguna motivación para realizar tales sustituciones.

Así entonces, partiendo de las enseñanzas de D3, la persona medianamente versada en la materia no habría deducido de manera obvia y evidente la estructura de los compuestos aquí reclamados ni mucho menos habría podido tener alguna expectativa de lograr los efectos técnicos demostrados por la presente invención.

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 MAP “se debe definir el problema **sin incluir elementos de la solución**, porque entonces la solución sería evidente³” (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

² Ibídem.

³ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*, sección 10.2.1

equivocada, así: “*Cómo modificar los compuestos que activan los receptores GLP1 y glucagón conocido en el documento D3 con el fin de obtener compuestos alternativos?*”.

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?*

La solución a dicho problema técnico está representada en el compuesto reclamado en la Reivindicación 1 de la presente invención, el cual, como se demostró anteriormente, no habría podido ser obtenido por una persona medianamente versada en la materia de manera directa a partir de las enseñanzas de D3.

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. El documento citado por la SIC no divulga, sugiere o enseña 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 el MAP establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivables por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presenta un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴. 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**

⁴ Ibídem.

corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema⁵ (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 medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos compuestos.

iii) Salta a la vista que, en el momento de la realización del segundo examen de fondo, la SIC no parece haberse regido por lo estipulado en su Guía 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*”⁶ (mi subrayado). Por ende, no

⁵ Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2

⁶ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1.

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, 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 D3, 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.

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) 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 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.

c- Ahora bien, en relación con la Reivindicación 12, me permito dirigir la atención de la SIC a la sección 3.3.4.7 de su Guía⁷, que establece que existe unidad de invención entre un producto final y su intermediario cuando el primero se obtiene directamente del segundo, tal como ocurre en el presente caso, dado que el compuesto de la Reivindicación 12 es un intermediario en la obtención del compuesto de la Reivindicación 1. En ese sentido, aunque la Reivindicación 12 es una reivindicación independiente, no

⁷ Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 3.3.4.72.13.2

corresponde a una invención diferente, sino al mismo concepto inventivo desarrollado y sobre el cual debió haberse realizado el análisis de nivel inventivo como un todo. Por lo tanto, dado que el compuesto novedoso e inventivo de la Reivindicación 1 se obtiene directamente del compuesto intermediario de la Reivindicación 12, el nivel inventivo de este último debería ser reconocido por igual.

4. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que esta solicitud se encuentra concedida en Estados Unidos y ha recibido una intención de 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 tercer 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.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Tasa por examen adicional.