

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 20233 de 20 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0006253

Señores
ELI LILLY AND COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANÁLOGOS DE INCRETINA Y SUS USOS”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/065605
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 14 de diciembre de 2018.
PRIORIDAD: US 62/608,644 21 de diciembre de 2017.

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

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 6 de noviembre de 2020 bajo el número NC2020/0013895, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de agentes terapéuticos efectivos en la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), que sean capaces de proporcionar control de la glucosa, que tengan beneficios para la pérdida de peso, y que tengan un perfil favorable de efectos secundarios. Asimismo, existe la necesidad de agentes terapéuticos con una duración de acción lo suficientemente extendida para permitir una dosificación tan poco frecuente como una vez al día, tres veces por semana, dos veces por semana o una vez por semana.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona análogos de incretina con actividad en cada uno de los receptores GIP, GLP-1 y glucagón. Adicionalmente, los análogos de incretina descritos tienen una actividad equilibrada suficiente en cada receptor, que brindan los beneficios de agonismo, mientras se evitan los efectos secundarios no deseados asociados con demasiada actividad.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 6 de noviembre de 2020, bajo el radicado NC2020/0013895.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el

Oficio N° 20233 de 20 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0006253

objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "ANÁLOGOS DE INCRETINA CON ACTIVIDAD AGONISTA TRIPLE EN LOS RECEPTORES DE GIP, GLP-1 Y GLUCAGÓN".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción porque, reclama un análogo de incretina, en donde el aminoácido de la posición 17 es "cualquier aminoácido con un grupo funcional disponible para la conjugación, y el grupo funcional se conjuga con un ácido graso C₁₆-C₂₂"; sin embargo, la solicitud no ha explorado un análogo de incretina que comprenda cualquier aminoácido en dicha posición. Asimismo, tampoco ha explorado cualquier ácido graso con una longitud de entre C₁₆-C₂₂. Se sugiere al solicitante restringir la materia reclamada a una razonable generalización de la estructura y aminoácidos modificados en los análogos de incretina explorados.
- La reivindicación 1 no es clara porque, no relaciona a qué corresponde la secuencia que se encuentra entre paréntesis "(SEQ ID NO: 5)"; además, la expresión "y el aminoácido del terminal C" presenta errores de redacción. Adicionalmente, incluye el término "opcionalmente", que es impreciso o no limitativo. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones correspondientes, indicando que la SEQ ID NO: 5 corresponde a la fórmula estructural de los análogos de incretina, y refiriendo que el aminoácido "de la región C-terminal" se encuentra amidado, delimitando el alcance de las modalidades reclamadas.
- La reivindicación 21 no es clara ni concisa, porque reclama de manera independiente un análogo de incretina que comprende la SEQ ID NO: 5, la cual previamente fue reclamada en la reivindicación 1 y, además, no define las modificaciones y posiciones variables de dicha secuencia. Se le recuerda al solicitante que, por categoría inventiva de producto, es recomendable presentar solamente una reivindicación independiente y las demás, si son verdaderas modalidades, se sugiere presentarlas como reivindicaciones dependientes.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción



Oficio N° 20233 de 20 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0006253

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En este sentido, el capítulo descriptivo no presenta evidencia para un análogo de incretina que comprenda en el aminoácido de la posición 17 cualquier aminoácido con un grupo funcional disponible para la conjugación, y el grupo funcional se conjuga con un ácido graso C₁₆-C₂₂; en contraste la solicitud proporciona evidencia, mediante pruebas técnicas, para análogos de incretina que comprenden la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 5 a 11, que incluyen las modificaciones de aminoácidos: Aib en la posición 2; Q o H en la posición 3; αMeF o αMeF(2F) en la posición 6; T en la posición 7; L o αMeL en la posición 13; L en la posición 14; un residuo K modificado en la posición 17 que está modificado a través de la conjugación con ((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-(γGlu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H) o ((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γGlu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H), mediante el uso de un ligador; A en la posición 18; Q en la posición 19; Aib, Q o H en la posición 20; A en la posición 21; I en la posición 23; E en la posición 24; Y en la posición 25; E en la posición 28; G en la posición 29; y reemplazo de los aminoácidos en las posiciones 30-42 con la secuencia de aminoácidos: GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 12), y el aminoácido de la región C-terminal está amidado. (Pág. 9, Líneas 13 a 24; Pág. 16 a 19, Ejs. 2 a 6).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de diciembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2015067716	“Glucagon-GLP-1-GIP triple agonist compounds”	14 de mayo de 2015
D2	WO2016111971	“GIP and GLP-1 co-agonist compounds”	14 de julio de 2016

D1¹ divulga compuestos que tienen actividad agonista en los receptores de glucagón, GIP y GLP-1, y su aplicación para el manejo terapéutico de trastornos metabólicos (Resumen).

D2² divulga compuestos miméticos de péptidos de incretina dual que agonizan receptores tanto para el polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP) humano como para el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), y pueden ser útiles para el manejo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 (T2D) (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

¹<https://patents.google.com/patent/WO2015067716A1/en?q=WO+2015%2f067716+>
²<https://patents.google.com/patent/WO2016111971A1/en?q=WO2016111971>

Oficio N° 20233 de 20 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0006253

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0013895 del 6 de noviembre de 2020) se refiere a: *“Un análogo de incretina que comprende: YX2X3GTX6TSDYSIX13LDKX17AQX20AFIEYLLEGGPSSGAPPPS, en donde: X2 es Aib, X3 es Q o H, X6 es αMeF o αMeF(2F), X13 es L o αMeL, X17 es cualquier aminoácido con un grupo funcional disponible para la conjugación, y el grupo funcional se conjuga con un ácido graso C16-C22, X20 es Aib, Q o H, (SEQ ID NO: 5), y el aminoácido del terminal C está opcionalmente amidado; o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un análogo de incretina que comprende:	Un compuesto triple agonista de glucagón-GLP-1 -GIP que tiene la fórmula general I (Pág. 44, Reiv. 1):	Un compuesto co-agonista de los receptores GIP y GLP-1, (Pág. 3, Líneas 18 y 19)
YX2X3GTX6TSDYSIX13LDKX17AQX20AFIEYLLEGGPSSGAPPPS en donde: X2 es Aib, X3 es Q o H, X6 es αMeF o αMeF(2F), X13 es L o αMeL, X17 es cualquier aminoácido con un grupo funcional disponible para la conjugación, y el grupo funcional se conjuga con un ácido graso C16-C22, X20 es Aib, Q o H, (SEQ ID NO: 5), y el aminoácido del terminal C está opcionalmente amidado; o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.	R1-Tyr-X2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X10-Ser-X12-X13-Leu-X15-X16-X17-Ala-X19-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29-X30-Y1-R2 en donde: R1 es H-, alquilo C1-4, alquilo, acetilo, formilo, benzoílo, trifluoroacetilo o pGlu; X2 es Aib, Gly, Ala, D-Ala, Ser, N-Me-Ser, Ac3c, Ac4c o Ac5c; X10 es Tyr o Leu; X12 es Lys, mentira o Ψ; X13 es Ala, Tyr o Aib; X15 es Asp o Glu; X16 es Ser, Glu, Lys o Ψ; X17 es Lys o Ψ; X19 es Gln o Ala; X20 es Lys, His, Arg o Ψ; X21 es Ala, Asp o Glu; X23 es Val o He; X24 es Asn, Glu o Ψ; X27 es Leu, Glu o Val; X28 es Ala, Ser, Arg o Ψ; X29 es Aib, Ala, Gin o Lys; X30 es Lys, Gly o está ausente; Y1 es Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, Lys-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser, Lys-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser o Pro-	que comprende la fórmula: YX1EGTFTSDYSIX2LDKIAQKAX3VQWLIAGGPSSGAPPPS; en donde: X1 es Aib; X2 es Aib; K en la posición 20 está químicamente modificado a través de la conjugación al grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con ([2-(2-Amino-etoxi)-etoxil-acetil)2-(γGlu)aCO(CH2)b-CO2H, en donde a es 1 a 2 y b es 10 a 20; X3 es Phe o 1-Nal; y el aminoácido C-terminal es opcionalmente amidado como una amida primaria C-terminal (SEQ ID NO: 11), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable (Pág. 3, Líneas 22 a 29; Pág. 42, Reiv. 1).

Oficio N° 20233 de 20 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0006253

	Ser- Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser, o está ausente; Ψ es un residuo de Lys, Arg, Orn o Cys en el que la cadena lateral está conjugada con un sustituyente lipófilo; y R2 es -NH ₂ u -OH; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (Pág. 44, Reiv. 1).	
--	---	--

El documento D1 se considera como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto triple agonista del glucagón, GLP-1 y GIP, el cual comprende una o más sustituciones en comparación con el glucagón de tipo nativo, y que tiene la propiedad de alterar la actividad de los receptores de GIP y GLP-1. Dicho compuesto, puede ser empleado como agente terapéutico en patologías como la diabetes mellitus tipo 2, obesidad y otros trastornos metabólicos (Pág. 3, Líneas 13 a 21).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto triple agonista de glucagón-GLP-1 -GIP divulgado en D1, consiste en que el análogo de incretina de la solicitud comprende una fórmula estructural particular, e incluye sustituciones de aminoácidos específicas, y además, en el aminoácido de la posición 17 se conjuga un ácido graso de C₁₆-C₂₂.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que, la solicitud no ha explorado todas las posibles alternativas estructurales del análogo de incretina incluidas en el alcance de la reivindicación 1. En consecuencia, no es posible correlacionar las pruebas técnicas de la descripción que están asociadas a un análogo de incretina que en particular comprende en la posición 17 un residuo K modificado que está conjugado con ((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-(γGlu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H) o ((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γGlu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H); con todas las posibles alternativas estructurales contempladas en el alcance de la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto triple agonista de glucagón-GLP-1 -GIP conocido en D1 con el fin de obtener un análogo de incretina alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya divulga sustituciones de aminoácidos en un compuesto co-agonista de los receptores GIP y GLP-1, el cual incluye las modificación de aminoácidos: Aib en la posición 2 y 13, Phe o 1-Nal en la posición 22, y K en la posición 20, el cual está modificado químicamente mediante la conjugación al grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con ([2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γGlu)_aCO(CH₂)_b-CO₂H, en donde a es 1 a 2 y b es 10 a 20; y el aminoácido C-terminal del péptido está opcionalmente amidado (Pág. 3, Líneas 22 a 29; Pág. 42, Reiv. 1). Asimismo, D2 menciona que la sustitución con aminoácidos no naturales puede resultar en el equilibrio de la actividad agonista entre GIP y GLP-1, y, además, la adición de ácidos grasos, a través de sus porciones de unión a albúmina, pueden mejorar la farmacocinética del péptido por extensión de la vida media (Pág. 2, Líneas 12 a 15 y 19 a 24).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las sustituciones y modificaciones químicas del documento D2, en el compuesto



Oficio N° 20233 de 20 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0006253

triple agonista del glucagón, GLP-1 y GIP divulgado en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al análogo de incretina de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015067716	1 a 22	Nivel inventivo
D2	WO2016111971	1 a 22	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 20233 de 20 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0006253

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0006253		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/065605		14 de diciembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
21 de diciembre de 2017				X					
Solicitante									
ELI LILLY AND COMPANY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 22					
Palabras clave utilizadas				Incretin analogs, Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucose-dependent insulin stimulating polypeptide (GIP), glucagon, agonist activity, metabolic disorders, Type 2 diabetes mellitus, SEQ ID NO: 6 - 11					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: A61K 38/26, C07K 14/605, A61P 3/00					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES									
(Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
SIPI	NC2017/0006737	05/07/20217	-	-				A	
	NC2018/0006982	04/07/2018	-	-				A	
	NC2020/0006255	22/05/2020	-	-				T	
ISA	WO2015067715	14/05/2015	1 a 22	Pág. 44, Reiv. 1 Pág. 3 Líneas 13 a 21				Y	
	Nørregaard, P. K., et al.	09/06/2017	-	-				A	
	Bachem	30/10/2017	-	-				A	
	Coskun, T., et al.	03/10/2018	-	-				T	
	Frias, J. P., et al.	04/10/2018	-	-				T	
PatBase	WO200822015	21/02/2008	-	-				A	
	WO2015067716	14/05/2015	-	-				A	
	WO2017116204	06/07/2017	-	-				A	
Google Patents	WO2016111971	14/07/2016	1 a 22	Pág. 3, Líneas 18 y 19; Pág. 3, Líneas 22 a 29; Pág. 42, Reiv. 1; Pág. 2, Líneas 12 a 15 y 19 a 24.				Y	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Nørregaard, P. K., et al. (2017). A novel GIP analogue, ZP4165, enhances glucagon-like peptide-1-induced body weight loss and improves glycaemic control in rodents. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . Vol. 20, No. 1, Pp. 60 – 68. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1111/dom.13034							
		BACHEM (2017). Peptide Trends October 2017. Recuperado desde: https://www.bachem.com/news/peptide-trends-october-2017/							
		Coskun, T., et al. (2018). LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. <i>Molecular Metabolism</i> . Vol. 18, Pp. 3 - 14. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2018.09.009							
		Frias, J. P., et al. (2018). Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. <i>The Lancet</i> . Vol. 392, No. 10160, Pp. 2180 – 2193							
		Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32260-8							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.				
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.									

Oficio N° 20233 de 20 de diciembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2020/0006253

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 21/11/2021	
Examinador: Juliet Andrea Díaz Borrero	