

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0006253

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANÁLOGOS DE INCRETINA
CON ACTIVIDAD AGONISTA TRIPLE EN LOS RECEPTORES DE GIP,
GLP-1 Y GLUCAGÓN”**

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2020/000086

RESPUESTA AL OFICIO No. 20233,
NOTIFICADO EL 21 DE DICIEMBRE DE 2021
(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 materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado voluntariamente el 06 de noviembre de 2020. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 9;

- se limita la Reivindicación 1 de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 9;
- en la Reivindicación 1, se ubica la referencia a la SEQ ID NO: 5 junto a la fórmula estructural del análogo de incretina y se reemplaza la expresión “*el aminoácido del terminal C*” por “*el aminoácido C-terminal*”;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 14 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 10 a 22, respectivamente;
- se limita la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 21) a las SEQ ID NOs: 6 a 11;
- se ajustan las dependencias de las reivindicaciones de manera acorde.

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. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho solicita modificar el título de la presente solicitud, de manera tal que refleje el objeto divulgado en el Capítulo Descriptivo y en las reivindicaciones.

b- En respuesta a esta solicitud, y siguiendo la amable recomendación del Despacho, me permito modificar el título de la solicitud como se muestra a continuación:

“ANÁLOGOS DE INCRETINA CON ACTIVIDAD AGONISTA TRIPLE EN LOS
RECEPTORES DE GIP, GLP-1 Y GLUCAGÓN”.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no tiene soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que 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, ni cualquier ácido graso con una longitud de entre C₁₆-C₂₂;
- 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;
 - 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.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla, ya que no presenta evidencia que sustente todas las modalidades reclamadas en la Reivindicación 1. Así las cosas, el Despacho afirma que el Capítulo Descriptivo solamente aporta evidencia 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 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 a 42 con la secuencia de aminoácidos: GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 12), y el aminoácido de la región C-terminal está amidado.

b- i) En respuesta a estas objeciones, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto de este memorial. En particular, y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, se limitó el alcance de la Reivindicación 1 de acuerdo con la antigua Reivindicación 9. De este modo, la Reivindicación 1 ahora reclama análogos de incretina de SEQ ID NO: 5, en donde el

aminoácido en la posición 17 (*i.e.* X₁₇) corresponde a una glicina (K) modificada químicamente mediante conjugación con un grupo epsilon-amino de una cadena lateral K con la siguiente estructura:

(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)_a-(γGlu)_b-CO-(CH₂)_c-CO₂H, en donde _a es 0, 1 o 2; _b es 1 o 2; y _c es un número entero entre 16 y 18.

Adicionalmente, en la Reivindicación 1 se modificó la posición de la referencia a la “SEQ ID NO: 5”, de manera tal que ahora se encuentra justo después de la fórmula estructural del análogo de incretina reclamado. Asimismo, se reemplazó la expresión “*el aminoácido del terminal C*” por “*el aminoácido C-terminal*”.

Por último, se limitó el alcance de la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 21) a las SEQ ID NOs: 6 a 11, las cuales corresponden a modalidades particulares de los análogos de incretina reclamados en la Reivindicación 1. Por todo lo anterior, considero superadas las objeciones correspondientes, dado que la materia que ahora se reclama corresponde a una generalización bastante razonable y muy restrictiva de las divulgaciones del Capítulo Descriptivo.

No obstante, y sin perjuicio de las limitaciones realizadas a la materia reclamada, es importante recordar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar su amplitud, siempre y cuando cumpla con los requisitos de unidad de invención y no exista 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, no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a, por ejemplo, la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho, como sucede en el presente caso.

En este orden de ideas, cabe resaltar que no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda

reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena mencionar que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

ii) Con respecto a la objeción frente al término “*opcionalmente*”, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, toda vez que dicho término es perfectamente entendible para una persona medianamente versada en la materia, y es de hecho ampliamente utilizado en el ámbito de las patentes a nivel mundial. En este caso, el término “*opcionalmente*” se utiliza para establecer que uno de los aminoácidos de los análogos de incretina reclamados, particularmente el aminoácido del extremo C-terminal, puede contener un grupo amida adicional. Por lo tanto, considero que el término objetado es perfectamente claro para la persona medianamente versada en la materia, quién podría comprender que la materia reclamada no abarca un número indeterminado de posibles alternativas; por el contrario, corresponde a un número finito y estructuralmente definido de posibles análogos de incretina.

Pese a lo anterior, vale la pena reiterar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la **totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud del mismo** y dicha amplitud no necesariamente implica falta de claridad. En este caso particular, el término “*opcionalmente*” no le resta claridad a la materia reclamada, por el contrario, le permite a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de protección pretendido, el cual se encuentra debidamente soportado en los ejemplos del Capítulo Descriptivo. Por lo anterior, considero superada la objeción correspondiente.

iii) Así las cosas, en vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, toda vez que la persona medianamente versada en la materia puede comprender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de la materia

reclamada, así como reproducirla con base en la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

iv) De manera similar, en cuanto tiene que ver con el Capítulo Descriptivo, teniendo en cuenta las drásticas limitaciones introducidas en la materia que ahora se reclama, considero que éste proporciona el soporte suficiente para el alcance de las reivindicaciones y es completamente compatible con éstas. Por lo tanto, considero superada la objeción correspondiente.

4. a- El Despacho afirma que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de WO2015/067716 (D1) y WO2016/111971 (D2).

Particularmente, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a 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.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que el análogo de incretina de la solicitud comprende una fórmula estructural particular, incluye sustituciones de aminoácidos específicas y, además, el aminoácido de la posición 17 se conjuga con un ácido graso de C₁₆-C₂₂. Sin embargo, 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 del Capítulo Descriptivo 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 Despacho indica que el problema técnico objetivo que pretende resolver la 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?*

No obstante, el Despacho afirma que D2 ya divulga sustituciones de aminoácidos en un compuesto co-agonista de los receptores GIP y GLP-1, el cual incluye las modificaciones 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 $([2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2-(\gamma\text{Glu})_a\text{CO}(\text{CH}_2)_b\text{-CO}_2\text{H}$, en donde a es 1 a 2 y b es 10 a 20; y el aminoácido C-terminal del péptido está opcionalmente amidado. 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 puede mejorar la farmacocinética del péptido por extensión de la vida media.

En consecuencia, el Despacho concluye que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir las sustituciones y modificaciones químicas de D2 en el compuesto de D1, para así llegar de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 1.

Adicionalmente, el Despacho señala las Reivindicaciones dependientes 2 a 22 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición reclamada, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito dirigir nuevamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 1 ahora reclama un análogo de incretina que comprende $\text{YX}_2\text{X}_3\text{GTX}_6\text{TSDYSIX}_{13}\text{LDKX}_{17}\text{AQX}_{20}\text{AFIEYLLEGGPSSGAPPPS}$ (SEQ ID NO: 5), en donde particularmente X_{17} es K modificada químicamente mediante conjugación con un grupo epsilon-amino de una cadena lateral K con la siguiente estructura: $(2-[2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_a-(\gamma\text{Glu})_b\text{-CO}-(\text{CH}_2)_c\text{-CO}_2\text{H}$, en donde a es 0, 1 o 2; b es 1 o 2; y c es un número entero entre 16 y 18.

ii) Por su parte, D1 divulga compuestos que tienen actividad agonista en los receptores de glucagón, GIP y GLP-1 y a su uso en el tratamiento de enfermedades metabólicas; en donde dichos compuestos tienen la siguiente estructura:

$\text{R}^1\text{-Tyr-X}_2\text{-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X}_{10}\text{-Ser-X}_{12}\text{-X}_{13}\text{-Leu-X}_{15}\text{-X}_{16}\text{-X}_{17}\text{-Ala-X}_{19}\text{-X}_{20}\text{-X}_{21}\text{-Phe-X}_{23}\text{-X}_{24}\text{-Trp-Leu-X}_{27}\text{-X}_{28}\text{-X}_{29}\text{-X}_{30}\text{-Y}_1\text{-R}^2$;

en donde X13 es Ala, Tyr o Aib; X20 es Lys, His, Arg o Ψ ; X28 es Ala, Ser, Arg o Ψ ; y X29 es Aib, Ala, Gln o Lys.

Tal como lo indica el Despacho en su examen, D1 no divulga análogos de incretina con todas las características estructurales que se reclaman en la presente invención. De hecho, la comparación entre la materia reclamada y lo divulgado en D1 revela que la estructura general de los compuestos divulgados en dicho documento presenta diferencias en al menos seis (6) posiciones frente a los análogos de incretina de SEQ ID NOs: 6 a 11 de la presente invención, tal como se presenta continuación:

Comparación de la estructura general de los compuestos de D1 frente a las SEQ ID NOs: 6 a 11 de la presente invención:

D1:	YAibQGT F	TSDYSI X13	LDKKAQ X20	AFIEWLL X28	X29	X30	
SEQIDNO 6:	YAibQGT αMeF	TSDYSI L	LDKKAQ Aib	AFIEYLL E	G	G	PSSGAPPPS
SEQIDNO 7:	YAibQGT αMeF	TSDYSI αMeL	LDKKAQ Aib	AFIEYLL E	G	G	PSSGAPPPS
SEQIDNO 8:	YAibHGT αMeF (2F)	TSDYSI L	LDKKAQ Aib	AFIEYLL E	G	G	PSSGAPPPS
SEQIDNO 9:	YAibQGT αMeF (2F)	TSDYSI L	LDKKAQ Aib	AFIEYLL E	G	G	PSSGAPPPS
SEQIDNO 10:	YAibQGT αMeF (2F)	TSDYSI L	LDKKAQ Q	AFIEYLL E	G	G	PSSGAPPPS
SEQIDNO 11:	YAibQGT αMeF (2F)	TSDYSI L	LDKKAQ H	AFIEYLL E	G	G	PSSGAPPPS

Adicionalmente, vale la pena resaltar que de acuerdo con D1, las posiciones 1 a 29 pueden contener un máximo de cuatro (4) diferencias adicionales con respecto a las secuencias allí divulgadas (véase página 6 de D1). No obstante, D1 **no** proporciona sugerencia alguna sobre cuáles y en qué posiciones específicamente se pueden encontrar dichas diferencias.

Asimismo, y tal como se muestra a continuación, D1 divulga más de sesenta (60) secuencias específicas que podrían ser razonablemente comparadas con las secuencias reclamadas:

Comparación de secuencias específicas de D1 vs. las SEQ ID NOs: 6 a 11 de la presente invención:

Posición	12	345	6	789012	3	456789	0	1234567890	123456789
SEQIDNO 6:	YAibQGT	αMeF	TSDYSI	L	LDKKAQ	Aib	AFIEYLL	EGG	PSSGAPPPS
SEQIDNO 7:	YAibQGT	αMeF	TSDYSI	αMeL	LDKKAQ	Aib	AFIEYLL	EGG	PSSGAPPPS
SEQIDNO 8:	YAibHGT	αMeF (2F)	TSDYSI	L	LDKKAQ	Aib	AFIEYLL	EGG	PSSGAPPPS
SEQIDNO 9:	YAibQGT	αMeF (2F)	TSDYSI	L	LDKKAQ	Aib	AFIEYLL	EGG	PSSGAPPPS
SEQIDNO 10:	YAibQGT	αMeF (2F)	TSDYSI	L	LDKKAQ	Q	AFIEYLL	EGG	PSSGAPPPS
SEQIDNO 11:	YAibQGT	αMeF (2F)	TSDYSI	L	LDKKAQ	H	AFIEYLL	EGG	PSSGAPPPS
D1:	YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDSKAA	H	DFVEWLLSA		
	YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDEKAA	H	DFVEWLLSA		
	YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEKKAA	H	DFVEWLLSA		
	YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LESKAA	H	DFVEWLLSA		
	YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDKKAA	H	DFVEWLLSA		
	YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDEψAA	H	DFVEWLLSA		
	YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDSψAA	H	DFVEWLLSA		
	YAibQGT	F	TSDYSK	Y	LDSψAA	H	DFVEWLLSA		
	YAibQGT	F	TSDYSK	A	LDSKAA	H	DFVEWLLSA		

YAibQGT	F	TSDYSK	Y	LESKAA	H	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDSKAA	K	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDEKAA	K	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSK	Y	LDSKAA	R	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEKKAQ	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSK	Y	LEKKAQ	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEKKAA	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSK	A	LDEKAA	K	EFVEVLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEKψAA	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEψKAA	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSψ	Y	LEKKAA	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDSKAA	H	DFVNWLLSA	
YAibQGT	F	TSDL SI	A	LEKψAQ	R	AFVEWLLAQ	
YAibQGT	F	TSDYSK	Y	LDEψAA	K	DFIEWLESA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDEψAA	K	DFIEWLESA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDEψAA	K	DFIEWLESA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDEψAA	K	EFIEWLESA	
YAibQGT	F	TSDYSK	Y	LDSKAA	H	DFVEWLLRA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDSKAA	H	DFVEWLLRA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDSψAA	H	DFVEWLLRA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEKψAQ	R	AFVEWLLRA	
YAibQGT	F	TSDYSI	A	LDKψAQ	R	AFVNWLVAaib	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEKψAA	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDEψAA	H	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	A	LEKψAQ	R	AFVEWLLAQ	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDSKAA	H	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDEKAA	H	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDSKAA	H	DFVEWLLSAG	PSSGAPPPS
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEKKAA	H	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LESKAA	H	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDKKAA	H	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDEψAA	H	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDSψAA	H	DFVEWLLSAG	PSSGAPPPS
YAibQGT	F	TSDYSK	Y	LDSψAA	H	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSK	A	LDSKAA	H	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSK	Y	LESKAA	H	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDSKAA	K	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDEKAA	K	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSK	Y	LDSKAA	R	DFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEKKAQ	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSK	Y	LEKKAQ	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEKKAA	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSK	A	LDEKAA	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEKψAA	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEψKAA	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSψ	Y	LEKKAA	K	EFVEWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LEKψAA	K	EFVEWLLSAG	PSSGAPPPS
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDSKAA	H	DFVNWLLSA	
YAibQGT	F	TSDYSI	Y	LDKψAQ	R	AFVEWLLAQG	PSSGAPPPS
YAibQGT	F	TSDYSI	A	LEKψAQ	R	AFVEWLLAQK	

YAibQGT F	TSDL SI A	LEKψAQ R	AFVEWLLAQK
YAibQGT F	TS DY SK Y	LDEψAA K	DFIEWLESA
YAibQGT F	TS DY SI Y	LDEψAA K	DFVEWLESA
YAibQGT F	TS DY SI Y	LDEψAA K	DFIEWLESA
YAibQGT F	TS DY SI Y	LDEψAA K	EFIEWLESA
YAibQGT F	TS DY SK Y	LDSKAA H	DFVEWLLRA
YAibQGT F	TS DY SI Y	LDSKAA H	DFVEWLLRA
YAibQGT F	TS DY SI Y	LDSψAA H	DFVEWLLRA
YAibQGT F	TS DY SI Y	LEKψAQ R	AFVEWLLRA
YAibQGT F	TS DY SI A	LDKψAQ R	AFVNWLVAaibK PSSGAPPPS

Sin embargo, D1 no destaca alguna de estas 60 secuencias que pueda ser sometida a modificaciones adicionales, de manera tal que guíe a la persona medianamente versada en la materia a obtener los análogos de incretina reclamados sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que los datos experimentales expuestos en D1 presentan inconsistencias y errores que no son explicados. Particularmente, el control GIP descrito en la Tabla 2 de D1 tiene una actividad diferente a la que se presenta en la Tabla 2b:

Table 2. Average EC₅₀ values on the GIP-R, GLP1-R and GCG-R respectively as compared to control peptides.

Compound	GIP R	GLP1 R	GCG R
	(EC ₅₀ in nM)	(EC ₅₀ in nM)	(EC ₅₀ in nM)
hGIP	0.0038	-	-
Exendin-4	-	0.0043	-
glucagon	-	-	0.010*
1	0.38	0.033	0.013
2	0.35	0.089	0.046
3	0.13	0.015	0.022
5	0.17	0.0092	0.065
6	0.34	0.0095	0.018
7	0.42	0.031	0.086
8	0.20	0.015	0.042

Table 2b. Average EC₅₀ values on the GIP-R, GLP1-R and GCG-R respectively as compared to control peptides.

Compound	GIP R	GLP1 R	GCG R
	(EC ₅₀ in nM)	(EC ₅₀ in nM)	(EC ₅₀ in nM)
hGIP	>10	>10	>10
Exendin-4	0.004	>10	>10
glucagon	0.415	0.01	0.008
1	0.033	0.013	0.013
2	0.089	0.046	0.046
3	0.015	0.022	0.022
5	0.009	0.065	0.065
6	0.010	0.018	0.018
7	0.031	0.086	0.086
8	0.015	0.042	0.042

Igualmente, en la Tabla 2b, se indica que la Exendina-4 tuvo un valor de EC_{50} 0,004 nM frente al receptor GIP, sin embargo, tal como lo entendería la persona medianamente versada en la materia, dicho fármaco no debería presentar actividad alguna frente al receptor GIP. En vista de lo anterior, considero que la persona medianamente versada en la materia cuestionaría la información presentada en D1, y por consiguiente qué es lo que enseña dicho documento exactamente.

Por su parte, D2 divulga compuestos miméticos de péptidos de incretina que funcionan como agonistas duales de los receptores GIP y GLP-1 humanos, y los cuales son útiles para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, de manera similar a D1, D2 no divulga análogos de incretina con todas las características técnicas particulares (*i.e.* la secuencia de aminoácidos) de la materia reclamada, ni tampoco contiene enseñanza alguna que hubiera guiado de manera obvia y evidente a la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones estructurales necesarias para obtener la presente invención.

En este orden de ideas, es claro que ninguno de los documentos citados por el Despacho, individualmente o en combinación, habrían llevado de manera inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a la presente invención, ni mucho menos a predecir de manera razonable los efectos técnicos asociados a la misma.

Al respecto, me permito dirigir la atención del Despacho a los ensayos biológicos de actividad funcional del Capítulo Descriptivo. En particular, y tal como se indica en la Tabla 4, los análogos de incretina de la presente invención exhibieron valores de EC_{50} entre 0,0293 y 0,158 nM frente al receptor GcG; 0,0215 y 0,0349 nM frente al receptor GIP; y 0,103 y 0,145 nM frente al receptor GLP-1. Estos resultados demuestran que los análogos de la presente invención son agonistas más potentes frente a los tres receptores evaluados en comparación con lo reportado en el arte previo, especialmente frente al receptor GIP.

En este punto cabe resaltar que, si bien los compuestos de D2 también presentan un ácido graso conjugado con uno de los aminoácidos de su estructura, ninguno de ellos exhibió actividad frente al receptor GcG, a diferencia de la presente invención. De este modo, y contrario a lo sugerido por el Despacho, incluso si la combinación de enseñanzas de D1 y D2 guiaran a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención (que no es el caso), dichos documentos no permitirían predecir de manera razonable que las estructuras obtenidas exhibirían una triple actividad agonista frente a los receptores GIP, GLP-1 y GcG.

iii) Así las cosas, y a la luz de las diferencias encontradas entre la materia reclamada y el arte previo citado, me permito llamar la atención sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, los análogos de incretina) tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹. De manera similar, la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC) indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (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***”² (énfasis añadido).

En este caso, las enseñanzas de D1 y D2, individualmente o en combinación, no llevarían de manera obvia y evidente a la persona medianamente versada en la materia a obtener análogos de incretina con todas las características estructurales reclamadas, ni mucho menos la conducirían a tener una expectativa razonable de que dichos análogos exhibirían la actividad biológica demostrada en el Capítulo Descriptivo. Por todo lo anterior, considero que el nivel inventivo de la presente invención debe ser reconocido.

iv) Resulta relevante notar que, en el momento de la realización del examen de fondo, el Despacho 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 la materia reclamada, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quien 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 se tratara. En este caso particular, el Despacho simplemente combina **parcialmente** las características previamente mencionadas de D1 y D2 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, **sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la invención**. En otras palabras, las conclusiones del Despacho se derivan de un análisis en retrospectiva o “análisis *hindsight*”.

¹ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 10.8.1.

² Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, me permito citar nuevamente el MAP, que indica “...*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*”³ (subrayado añadido). 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 Despacho 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, si bien los documentos citados hacen referencia a compuestos que comparten algunas características técnicas con la materia reclamada (v.g. un ácido graso conjugado incorporado en el compuesto), ni D1 ni D2 contienen alguna enseñanza o sugerencia que hubiera guiado de manera inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones necesarias en las secuencias allí divulgadas para llegar a los análogos de incretina de la presente invención.

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 y por consiguiente es inventiva por sobre dichos documentos.

5. En este punto, me permito destacar que las Oficinas de Patentes de Australia y Japón han otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido por la presente solicitud. Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho 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

³ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2004. Sección 10.2.1

aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

6. 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 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:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Comprobante de pago por concepto de examen adicional.