



Señora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada “**ANÁLOGOS NOVEDOSOS DE GLP-1**”

Asunto: Respuesta al oficio No. 6530 del 19 de abril de 2023

Expediente No. NC2020/0012425

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando en mi calidad de apoderado de **SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED** doy respuesta al Oficio No. 6530 del 19 de abril de 2023, bajo los siguientes términos:

1. De la solicitud de patente

1.1. Título

El examinador argumenta que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Con el fin de subsanar la objeción del examinador, el solicitante acepta la sugerencia y modifica el título a:

“ANÁLOGOS DE GLP-1 CON ADICIÓN DE LEUCINA TERMINAL DE ACCIÓN PROLONGADA”

1.2. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones, argumentando lo siguiente:

“Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 no son concisas porque las definiciones de X2 a X33 comprenden un número extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el o los compuestos a Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.”



Esta afirmación es incorrecta y puede ser el resultado de un malentendido de algunas de las letras utilizadas para identificar grupos químicos en las declaraciones. Cuando la reclamación se entiende correctamente, es evidente que no es necesario reagrupar las alternativas.

La reivindicación 1 está dirigida a un polipéptido con una secuencia de aminoácidos definida por la siguiente fórmula general:

H-X2-X3-X4-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-X16-G-Q-A-A-X21-E-F-X24-A-W-L-V-R-G-R-G-X33-X34

En esta fórmula, solo cuatro (4) de las posiciones de aminoácidos son realmente variables; todos los demás son fijos. En particular

X2 representa 6 opciones de aminoácidos; estas opciones son Ser, Ser(OMe), D-Ser, D-Ser(OMe), Ala y Aib;

X3 representa 2 opciones, el aminoácido glutamina (Gln) y "ausente", es decir, lo que resulta en un enlace directo del grupo X2 al grupo X4;

X4 y X16 son ambos el aminoácido ácido glutámico (Glu) (es decir, no se permiten opciones para X4 y X16);

X24 es el aminoácido isoleucina (Ile);

X33 representa 4 opciones de aminoácidos Leu, -D-Leu, D-Ile e Ile;

X34 está ausente, es decir, X34 crea un enlace directo del grupo X33 a un átomo de hidrógeno, que puede considerarse el hidrógeno carboxi terminal; y

X21 representa un aminoácido, lisina (Lys), en el que la cadena lateral de lisina se acila con una fracción definida por la fórmula $-Q-T-U-W-Y-Z$.

Los expertos en la técnica entienden que las otras letras mayúsculas en esta secuencia polipeptídica (por ejemplo, G, T, F, S, D, V, etc.) representan aminoácidos naturales individuales. Por lo tanto, esas posiciones no son variables y se definen como un residuo de aminoácido único.

En consecuencia, la fórmula general anterior para el polipéptido permite un total de 48 combinaciones de secuencias diferentes. Ciertamente, no se trata de un "número extenso" de alternativas; un experto en la técnica puede entender fácilmente lo que abarca la reivindicación. Además, la naturaleza de la fracción en la cadena lateral de lisina en la posición X21 no amplía injustificadamente el alcance de la reclamación. Cambia las alternativas posibles



en la secuencia de la columna vertebral polipeptídica. Y cada variable en esa definición de fracción de cadena lateral es clara y comprensible. Por lo tanto, el solicitante sostiene que la reivindicación 1, tal como se presenta actualmente, es clara tal como se presenta actualmente.

2. Nivel inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas de D1 y D2, argumentando lo siguiente:

“La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el análogo acilado de GLP-1 divulgado en D1, consiste en la presencia de un residuo de leucina o isoleucina en la porción N terminal.

El efecto que se logra al incluir específicamente un residuo de leucina o isoleucina en la porción N terminal es la generación de mejora en las propiedades para el control de la glicemia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el análogo acilado de GLP-1 divulgado en D1 para proporcionar un análogo mejores propiedades para el control de la glicemia?

Sin embargo, el incluir modificaciones en la porción N terminal en péptidos análogos de GLP-1 para mejorar las propiedades y estabilidad la actividad del control de glicemia, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a las diferentes estrategias de síntesis de análogos de GLP-1 para mejorar la potencia y especificidad, y divulga específicamente que estudios de estructura actividad establecen que variaciones en la región N terminal proveen mayor estabilidad por la adición de beta aminoácidos como lisina, leucina o isoleucina (Pág. 1027, col izq. lín. 23-31).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a realizar una modificación de la porción N terminal en péptidos análogos con adición de beta-aminoácidos como como lisina, leucina o isoleucina del documento D2 en el análogo acilado de GLP-1 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.”

El examinador afirma que D1 es la técnica más cercana y afirma que la diferencia entre D1 y la reivindicación 1 es *"la presencia de un residuo de leucina o isoleucina en la fracción N-terminal"*. Luego, se comenta la cuestión de D2 y se alega que una combinación de D1 con la



divulgación en D2 hace que las alegaciones del solicitante sean obvias. El solicitante respetuosamente no está de acuerdo con la afirmación de la acción oficial.

La conclusión expuesta por el examinador se basa en la información contenida en D2 sobre el efecto de diversas sustituciones de aminoácidos en los análogos de GLP-1 divulgados en D1, específicamente el polipéptido representado por SEQ ID NO: 70, que también se conoce como Semaglutida. En particular, se afirma que D2 analiza el efecto de las sustituciones de lisina, leucina e isoleucina en el extremo N de análogos de GLP-1 como los divulgados en D1. Sin embargo, esto es irrelevante para un análisis de la invención reivindicada por el solicitante porque el grupo X33, que representa los residuos de leucina e isoleucina, no se encuentra en el extremo N del polipéptido. En cambio, significativamente, las sustituciones de leucina e isoleucina en las reivindicaciones del solicitante se encuentran en el extremo C, no en el extremo N. Este malentendido por parte del examinador conduce, incorrectamente, a la conclusión de obviedad.

El examinador caracteriza erróneamente el extremo del polipéptido que contiene los residuos de leucina o isoleucina como el extremo N. No lo es; la leucina o isoleucina están presentes en el extremo C o carboxilo del polipéptido. La convención para escribir secuencias peptídicas es poner el extremo C-terminal a la derecha y escribir la secuencia de N- a C-terminal. Esa convención se ha seguido en esta solicitud.

Por lo tanto, es incorrecto concluir que D2 sugiere modificar la secuencia polipeptídica descrita en D1 para incluir una leucina o isoleucina para llegar al polipéptido de las reivindicaciones del solicitante. Cuando los polipéptidos de D1 y las reivindicaciones del solicitante se entienden correctamente, es decir, qué extremo es el extremo N y cuál es el extremo C, las reivindicaciones no son obvias.

Resultados inesperados

Suponiendo que la carta presente una demostración *prima facie* adecuada de obviedad, que el solicitante sostiene que **no es** el caso, dicha demostración puede superarse con resultados inesperados. Aquí, los inventores demostraron ventajosamente que el Leu adicional en X33 (Compuesto 1 en la descripción) mejoró la actividad del péptido al proporcionar una mejor reducción de la glucosa, una menor ingesta de alimentos y una mayor reducción del peso corporal. Véanse los ejemplos 14 y 15 de la descripción presentada originalmente. Por ejemplo, la ingesta reducida de alimentos mostrada por el compuesto 1 (que tiene el leu adicional en X33) en los días 2 y 4 fue significativamente mayor que la semaglutida, es decir, el compuesto de SEQ ID NO: 70 en D1. Ver Tabla 4 y 5, y Figura 6B de la solicitud en estudio. Las partes pertinentes de las Tablas 4 y 5 se combinan y reproducen a continuación para la conveniencia del lector.



Efecto del tratamiento sobre la ingesta de alimentos el día 2 y el día 4

	Consumo de alimentos (g) (día 0 a día 2)		Consumo de alimentos (g) (día 0 a día 4)	
	Media	DS	Media	DS
Control Normal	33.0	4.7	90.5	5.6
Compuesto 1	2.63***	2.5	43.25***,##	2.8
Semaglutida	5.03***	3.4	55.73***	4.1

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs Control Normal; ANOVA de un sentido seguida de ensayos posteriores de Bonferroni's

#p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001 vs Semaglutide; ANOVA de un sentido seguida de ensayos posteriores de Bonferroni's

Además, se encontró sorprendentemente que los compuestos en los que X33 es Leu mostraron una reducción significativa de la glucosa en sangre en los estudios dados, mientras que los compuestos con aminoácidos distintos de Leu e Ile tuvieron significativamente menos efecto en la reducción de la glucosa en sangre. Por ejemplo, Leu en la posición 32 en el Compuesto 1 (SEQ ID NO: 5) fue reemplazado por Lys y Ser para obtener los compuestos Std-1 y Std-2, respectivamente. Std-1 y Std-2 mostraron solo una reducción del 35% y 15% en el AUC_{0-120min} de glucosa en sangre. Consulte la Tabla 6 de la aplicación instantánea. Las partes pertinentes del cuadro 6 se reproducen a continuación.

Porcentaje de reducción de la glucosa en sangre AUC_{0-120min} en prueba OGTT @ una dosis de 1 mg/Kg después de 24 h.

Comp. #	% Reducción de glucosa	Comp/estándar Semaglutida
Std-1	35.1	0.71
Std-2	14.8	0.30
Semaglutida	49.3	

El efecto reductor de la glucosa de un compuesto con una Leu adicional en X33 fue superior al efecto observado con Semaglutida. Después de 168 horas de la inyección, los compuestos 1, 12 y 16 (cada uno de los cuales tiene una Leu en X33) mostró una reducción de alrededor del 60% de la glucosa AUC en sangre en comparación con el nivel de glucosa en sangre en el tiempo cero. Por otro lado, la Semaglutida mostro una reducción de alrededor del 25% de



glucosa en sangre respecto al nivel de glucosa en sangre en el tiempo cero. Ver tabla 7 de la presente solicitud. Las partes pertinentes de la tabla 7 se muestran a continuación.

Porcentaje de reducción de la glucosa en sangre $AUC_{0-120min}$ en una prueba OGTT @ una dosis de 1 mg/Kg.

Compuesto #	Tiempo	AUC de Glucosa en sangre (mg/dL*min)	Cambio en el AUC (mg/dL*min)
		Promedio	
Semaglutida Exp. 1			
	168hr	12785.0	-25.5
	336hr	16223.0	-2.4
Comp. 1 Exp. 1			
	168hr	5941.0	-65.4
	336hr	11920.0	-28.3

Del mismo modo, el efecto reductor de la glucosa de un compuesto con un leu adicional en la secuencia de liraglutida (compuesto 6) mostró un efecto reductor de la glucosa en sangre a las 24 horas, que fue significativamente mayor que la liraglutida. Consulte la Tabla 6 de la aplicación instantánea. A continuación, se reproducen las partes pertinentes del cuadro 6.

Comp. #	% Reducción de Glucosa	Comp/estándar de Liraglutida
6	75.8	1.83
Liraglutida	41.5	

Finalmente, en un estudio de 27 días, el compuesto 1 mostró una reducción estadísticamente significativa en el nivel de HbA1c en ratones diabéticos tipo 2 db/db después del tratamiento crónico. **Véase** el cuadro 9 de la aplicación instantánea, que se reproduce a continuación, y la figura 10. El efecto fue estadísticamente significativo incluso en comparación con semaglutida.

Tabla 9: Efecto del tratamiento en el % de los niveles de HbA1c en ratones db/db

□

Punto de tiempo (Días)	% HbA1c										
	Control Diabético (DC)			Compuesto 1				Semaglutida			
	Media	SD	n	Media	SD	n	% Cambio vs DC	Media	SD	n	% Cambio vs DC



0	4.70	0.52	6	4.87	0.59	6	-	5.05	0.35	5	-
27	7.30	1.17	6	3.73***##	0.86	6	-3.57	5.03***	0.69	5	-2.26

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs Control Diabético; ANOVA de doble sentido seguida de pruebas posteriores de Bonferroni's

#p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001 vs Semaglutida; ANOVA de un sentido seguida de pruebas posteriores de Bonferroni's

Por lo tanto, los péptidos actualmente reclamados sorprendentemente proporcionan una actividad mejorada, una ventaja que no se enseña ni se sugiere en D1 o en D2.

3. Conclusiones

Con las enmiendas realizadas a las reivindicaciones y los argumentos proporcionados anteriormente, el solicitante considera subsanadas las objeciones del examinador.

En consecuencia y luego de haber presentado los argumentos necesarios y haber realizado las modificaciones pertinentes en el capítulo reivindicatorio de la presente invención, queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero
C.C. 79.339.809 de Bogotá
T.P. 43.273 del C.S. de la J.