

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0000759

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS ANÁLOGOS DE GLP-1 AGONISTAS DE GIPR”

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2021/000343

RESPUESTA AL OFICIO No. 7412,
NOTIFICADO EL 20 DE MAYO DE 2025
(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. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 11 de febrero de 2025, en respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se elimina la Reivindicación 2;
- se limita la Reivindicación 1 especificando a qué corresponde X en cada una de las posiciones relacionadas para las SEQ ID NOs: 7 y 10, lo que encuentra soporte en los Ejemplos 3 y 6 del Capítulo Descriptivo;
- se corrige el error tipográfico involuntario de la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5);
- se ajustan la numeración y las dependencias de las reivindicaciones de manera acorde con los cambios mencionados anteriormente.

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, estas corresponden a una limitación drástica de la materia reclamada originalmente.

2. a- i) El Despacho hace las siguientes observaciones sobre el Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 a 5 carecen de claridad y soporte en el Capítulo Descriptivo ya que se refieren a un compuesto análogo de GLP-1 o una composición que lo comprende, en donde la molécula pretende caracterizarse mediante las SEQ ID NO: 7 o 10 y, dichas secuencias incluyen residuos de tipo “X” cuyos aminoácidos sustituyentes no se refieren en las reivindicaciones. En consecuencia, contemplan cualquier alternativa estructural en dichas posiciones, las cuales no han sido exploradas en la solicitud y, por tanto, no resultarían funcionales;
- la Reivindicación 2 carece de concisión en tanto reclama el mismo compuesto análogo de GLP-1 definido por las mismas características técnicas esenciales ya reclamado en la Reivindicación 1;
- la Reivindicación 5 carece de claridad porque contiene errores tipográficos en la expresión “*de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a ,*” donde no se define el último valor del rango de las reivindicaciones referidas.

ii) Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga suficientemente la invención para que cualquier experto en la materia pueda reproducirla, ya que se refieren compuestos definidos por las SEQ ID NO:7 o 10 que comprenden modificaciones químicas y/o sustituciones de aminoácidos en cada una de las posiciones denominadas “X” sin que se hayan explorado todos los posibles compuestos resultantes de cualquiera de las combinaciones de modificaciones químicas y sustituciones contempladas ya que, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para los compuestos incluidos en los ejemplos 1 a 122 cuyas estructuras se especifican en las Páginas 21, 25, 27, 29, 31, 33 y 35 a 65.

b- i) En respuesta, me permito llamar la atención a las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal como se explica en el primer punto

del presente memorial. En particular, y únicamente con el propósito de agilizar el trámite, se eliminó la Reivindicación 2 y se corrigió el error tipográfico involuntario de la nueva Reivindicación 4. Asimismo, se limitó la Reivindicación 1 especificando a qué corresponde X en cada una de las posiciones relacionadas para las SEQ ID NOs: 7 y 10. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones.

ii) No obstante y sin perjuicio de las drásticas limitaciones realizadas en el alcance de la Reivindicación 1, es relevante señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como se demostrará más adelante en este escrito. 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, el uso de variables dentro de una secuencia de aminoácidos, únicamente pretende proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos, y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar los compuestos reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Asimismo, 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.

iii) Así, en vista de las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y los argumentos planteados anteriormente, me permito

solicitar respetuosamente el Despacho que reconsidere la supuesta amplitud excesiva, puesto que las nuevas Reivindicaciones 1 a 4 son claras, concisas y se encuentran adecuadamente soportadas en los ejemplos del Capítulo Descriptivo.

iv) Ahora bien, en relación con la supuesta falta de suficiencia del Capítulo Descriptivo, me permito señalar que el alcance ahora reclamado es perfectamente claro para la persona medianamente versada en la materia y, de hecho, corresponde a una generalización razonable de los resultados detallados en el Capítulo Descriptivo. De hecho, es necesario mencionar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (en adelante, MAP) una invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, **la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción**, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta¹ (énfasis y subrayado fuera de texto).

Adicionalmente, se debe destacar que el Solicitante no está obligado a limitar la materia reclamada únicamente a lo que está descrito en los ejemplos, ya que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solo las modalidades específicamente ilustradas en los ejemplos, que en este caso corresponden a 120 ejemplos con su respectiva afinidad de unión (Ki, por sus siglas en inglés) y su activación funcional de GLP-1, tal como se define en las Tablas 1 y 2 del Capítulo Descriptivo. En particular, los ejemplos de una solicitud de patente deben ser considerados como **modos de realización ilustrativos de la invención más que limitativos**. Por esta razón, los ejemplos descritos en efecto corresponden con ilustraciones prácticas del concepto inventivo desarrollado, pero no son la única forma de realización cubierta por tal concepto. En consecuencia, limitar aún más el alcance únicamente a las modalidades evaluadas por medio de los ejemplos restringiría de manera injusta dicho concepto inventivo legítimamente desarrollado por los inventores, y solamente facilitaría a un posible competidor aprovecharse indebidamente del conocimiento contenido en la solicitud sin infringir la patente, lo cual desdibujaría completamente el objetivo del sistema

¹ Comunidad Andina de Naciones. 2022. Manual Andino de Patentes. Sección 3.1.2. Segundo Párrafo

de protección por patente. Por todo lo anterior, solicito respetuosamente al Despacho retirar las objeciones correspondientes.

v) Así, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva. De manera similar, el Capítulo Descriptivo cumple con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486 ya que proporciona suficiente soporte para el alcance reclamado en las reivindicaciones y es totalmente compatible con este.

3. a- El Despacho señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de las patentes WO2019125929 (D1) y WO2016/066744 (D2).

En particular, D2 es considerado como el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, porque divulga un compuesto análogo de GLP que es: Y-Aib-EGTFISDYSIELDK-K(Hexadecanoyl-isoGlu)-HQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1) o Y-Aib-EGTFISDYSIELDKΨHQQDFVNWLLAQGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 52) y refiere que, los compuestos evaluados presentan efectos mejorados en lo relativo al incremento en la biodisponibilidad y la vida media en sangre en ratones, a la tolerancia oral a la glucosa en ratones y a la actividad agonista sobre el receptor de GLP-1, particularmente, en la pérdida de peso en ratones con dieta inducida para generar obesidad. Asimismo, La SEQ ID NO: 1 del documento D2 tiene una identidad del 82.9% con el análogo de GLP-1 SEQ ID NO: 7 de la solicitud, en tanto que, la SEQ ID NO: 2 del documento D2 tiene una identidad de 79.5% con el análogo de GLP-1 SEQ ID NO: 10 de la solicitud

Al respecto, el Despacho menciona que la diferencia entre la Reivindicación 1 de la presente solicitud y lo divulgado en D2 yace en que la SEQ ID NO: 7 de la solicitud comprende los residuos E24, E28 y A29 en comparación con la SEQ ID NO: 1 del documento D2; en tanto que, la SEQ ID NO: 10 de la solicitud comprende los residuos E24, Y25, K26, E28 y G29. Sin embargo, no hay evidencia de un efecto técnico derivado de dicha diferencia. En particular, porque (i) las SEQ ID NO:7 y 10 contienen residuos de tipo “X” cuyos aminoácidos sustituyentes no son mencionados en la reivindicación por lo que, contemplarían cualquier posible aminoácido sustituyente incluso aquellos ya referidos para dichas posiciones en las secuencias de D2; además, de acuerdo con la descripción la SEQ

ID NO: 7 comprende un residuo K en la posición 17 químicamente modificado por conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H y una amidación en el residuo S39 y (ii) la SEQ ID NO: 10 comprende un residuo K en la posición 26 químicamente modificado por conjugación del grupo épsilonamino de la cadena lateral de Lys con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H y una amidación en el residuo S39 y dichas alteraciones de las cadenas laterales no son mencionadas en la estructura según se reclama.

A la luz de lo anterior, el Despacho considera que no es posible correlacionar las pruebas técnicas del Capítulo Descriptivo, que se encuentran asociadas a estructuras químicas específicas, según se ilustra en los Ejemplos 3 y 6, con cualquier alternativa dentro del alcance reclamado. Asimismo, D2 ya menciona resultados que evidencian la activación de los receptores asociados a GLP dirigida por la SEQ ID NO: 1.

Así, el Despacho afirma que el problema técnico que pretende resolver la presente invención se puede formular como: *“¿Cómo modificar el compuesto análogo de GLP-1 conocido en D2 con el proporcionar un compuesto alternativo?”*.

Sin embargo, el Despacho destaca que D1 ya divulga un análogo de incretina que comprende: modificaciones en una o más de las posiciones 2, 3, 6, 7, 13, 14, 17, 18-21, 23-25, 28-29 y 30-42 con respecto a la SEQ ID NO: 4, en donde las modificaciones corresponden a: Aib en la posición 2; Q o H en la posición 3; aMeF o aMeF (2F) en la posición 6; T en la posición 7; L o aMeL en la posición 13, L en la posición 14 y un residuo modificado de K en la posición 17 a través de conjugación con el grupo épsilon-amino de la cadena lateral con un ácido graso de C6 a C22 opcionalmente mediante el uso de un conector; A en la posición 18; Q en la posición 19; 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 el reemplazo de las posiciones 30-42 con la secuencia GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 12). Asimismo, dicho documento refiere pruebas técnicas que evidencian que los compuestos allí explorados tienen afinidad de unión a los receptores GIP, GLP y Gcg y estimulan la producción de AMPc a partir de los receptores GIP, GLP-1 y receptores de glucagón en presencia de 0,1% de caseína. Adicionalmente, D1 menciona una composición farmacéutica que comprende un análogo de incretina y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, a partir de lo hallado en

D1, estaría motivada a modificar las posiciones 24, 28 y 29 de un análogo de incretina, como lo divulga D2, llegando así al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual, la Reivindicación 1 y sus dependientes, las Reivindicaciones 2 a 5 carecerían de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito señalar que la Reivindicación 1 de la presente solicitud reclama un compuesto análogo de GLP-1 que comprende la secuencia seleccionada entre SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en donde

para la SEQ ID NO: 7: X en la posición 2 es Aib; X en la posición 13 es alfa-metil-Leu; X en la posición 16 es Orn; Lys en la posición 17 está modificada químicamente conjugando el grupo épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; X en la posición 20 es Aib; X en la posición 25 es 4-Pal; y Ser en la posición 39 está amidada;

para la SEQ ID NO:10: X en la posición 2 es Aib; X en la posición 13 es alfa-metil-Leu; X en la posición 16 es Orn; X en la posición 20 es Aib; Lys en la posición 26 está modificada químicamente conjugando el grupo épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H; y Ser en la posición 39 está amidada.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito señalar nuevamente que D1 divulga análogos de incretina que tienen actividad sobre los receptores **GIP, GLP-1 o receptores de glucagón**, dichos análogos tienen características estructurales que resultan en una actividad balanceada y una duración extendida de acción sobre los receptores. De acuerdo con ello, este documento difiere de la presente invención en la secuencia de aminoácidos específica que define los compuestos análogos, *i.e.*, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 10. Por lo tanto, D1 simplemente enseña otros posibles compuestos que tienen el mismo objetivo.

Por su parte, D2 se refiere a compuestos con actividad agonista en el **receptor de GIP**. En particular, D2 divulga compuestos de la Fórmula (I): R¹-Tyr-X₂-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-X₁₀-X₁₁-X₁₂-Glu-Leu-X₁₅-X₁₆-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-X₂₁-Phe-X₂₃-X₂₄-X₂₅-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Y₁-Y₂-R². Sin embargo, D2 tampoco divulga la secuencia específica de aminoácidos reivindicada en el presente caso, en la cual X₁₇ o X₂₆ pueden modificarse como K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-gamma-Glu)-CO-(CH₂)_{18/16}-CO₂H.

A partir de las diferencias estructurales anteriormente descritas, es necesario mencionar que, contrario a la apreciación del Despacho, la presente invención proporciona **efectos técnicos derivados de las mismas**. En particular, las Tablas 1 y 2 del Capítulo Descriptivo muestran la afinidad de unión *in vitro* (Ki) y la activación funcional de los Ejemplos, evidenciando una alta afinidad por el receptor de GIP humano (hGIPR), con una baja afinidad por los receptores de glucagón humano (hGcgR) y de GLP-1 (hGLP1R). En particular, la afinidad de unión *in vitro* (Ki) y la activación funcional del Ejemplo 3 (SEQ ID NO: 7) y el Ejemplo 6 (SEQ ID NO: 10) muestran una **alta afinidad por el receptor de GIP humano (hGIPR)**. En contraste, las Tablas 1 y 2 en las páginas 19 y 20 de D1 evalúan la afinidad de unión *in vitro* (Ki) y la activación funcional de los Ejemplos 1-6, respectivamente, presentando una alta afinidad en cada uno de los receptores GIP, GLP-1 y Gcg.

A la luz de lo anterior, es posible afirmar que ni la estructura, ni el patrón de sustitución específico, y mucho menos la actividad biológica de los compuestos divulgados en D1 y D2 se relaciona con los compuestos de la presente solicitud. Por lo tanto, y contrario a la opinión del Despacho, D2 no contiene enseñanzas explícitas que complementen los elementos faltantes en D1, de forma tal que la persona medianamente versada en la materia pudiera llegar de manera directa y sin ambigüedades a los compuestos de la presente solicitud o pudiera esperar que estos tendrían los efectos técnicos que se presentan en los ejemplos del Capítulo Descriptivo.

iii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, 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 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**². En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia basándose en las enseñanzas de D1, solo o en combinación con D2, no podría haber llegado de forma obvia y sin ambigüedades a los compuestos o las secuencias específicas aquí reclamadas, y mucho menos esperaría con alguna expectativa razonable **la alta selectividad por los receptores GIP**, tal como se observa en las Tablas 1 y 2 del Capítulo Descriptivo. En particular, la afinidad de unión *in vitro* (Ki) y la activación funcional del Ejemplo 3 (SEQ ID NO: 7) y el Ejemplo 6 (SEQ ID NO: 10) muestran una alta afinidad por el receptor de GIP humano (hGIPR), que no es

² *Ibidem*, Sección 11.11.1.1

enseñada o siquiera sugerida por D1, en donde lo que se demuestra es alta afinidad en cada uno de los receptores GIP, GLP-1 y Gcg, sin una selectividad particular por alguno de ellos.

Por lo tanto, la actividad conseguida por los compuestos de la presente invención no puede ser prevista de forma razonable, ya que es bien conocido que los efectos técnicos de diferentes compuestos no pueden predecirse. De hecho, la persona medianamente versada en la materia que busque proporcionar compuestos alternativos análogos de GIP que presenten propiedades de unión útiles no habría tenido una expectativa razonable de éxito a la luz de las enseñanzas de D2 en combinación con D1, ya que no habría podido anticipar técnicamente la actividad de polipéptidos estructuralmente diferentes. El hecho de que el método de producción de polipéptidos pueda ser considerado como una práctica rutinaria no hace que los polipéptidos resultantes sean obvios y rutinarios.

Incluso si la persona medianamente versada en la materia fuera a buscar enseñanzas en D2, no existe una razón por la cual la persona medianamente versada en la materia decida hacer las sustituciones específicamente requeridas para llegar a los compuestos de la presente invención. De hecho, existen al menos seis diferencias entre los compuestos de D2 y los compuestos ahora reclamados de SEQ ID NOs: 7 y 10, *i.e.*, las posiciones 3, 6, 7, 18, 21 y 23. Incluso en el caso altamente improbable de que la persona medianamente versada en la materia decidiera realizar dichos cambios específicos, no tendría la expectativa razonable de que los compuestos resultantes presenten la actividad selectiva al receptor GIP, como se demostró para los compuestos reclamados.

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 los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los compuestos aquí reclamados. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

5. Adicionalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Japón.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a 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 aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un nuevo examen de fondo, para lo cual anexo 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;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones;
- Recibo de pago por concepto de examen adicional.