

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Mauricio Ávila
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Erika Jhiset Suárez
Liliana Galindo
Wilson J. Espíndola
Juan Carlos Suárez
José Alejandro Vela
Salvatore Marcenaro
Francisco J. Tenjo
Elsa B. González
Jorge A. Calderón

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera
Juliana A. Campuzano
Viviana A. Salamanca
Daniel R. Durango

Barranquilla
Gina De Echeona
José J. Dangond

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 14-064.516
Solicitud de patente de invención titulada: “PROTEÍNAS DE FUSIÓN PARA TRATAR TRASTORNOS METABÓLICOS”
Solicitante: NOVARTIS AG
Nuestra Ref.: P2014/000041

RESPUESTA AL OFICIO No. 4081, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 016 DE FECHA 19 DE ABRIL DE 2016 (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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de realizar la solicitud. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación 2;
- se limita la Reivindicación 1 de acuerdo con la SEQ ID NO 11;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 2 a 12 que tiene sustento en la SEQ ID NO: 12 y los párrafos [000021], [000158], [000161], [000165], [000166], [000168] y [000244] del Capítulo Descriptivo.

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 inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones respecto al Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara porque no menciona el SEQ ID NO de la proteína reclamada;
- la Reivindicación 2 no es clara porque hace referencia a una tabla del Capítulo Descriptivo de manera que dicha información debe incluirse en la reivindicación.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que la Reivindicación 2 ha sido completamente eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto por lo que considero superada cualquier objeción al respecto.

ii) En cuanto a la Reivindicación 1, me permito señalar que se ha modificado de manera especificando que la proteína reclamada corresponde con la SEQ ID NO: 11.

iii) Por todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

/

3. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de novedad de acuerdo con las patentes CO2013/128283 (D1) y WO2009/149171 (D2).

Particularmente, la Examinadora señala que D1 y D2 divulgan proteínas de fusión de FGF21 y Fc de manera que afectan la novedad de la Reivindicación 1. Adicionalmente, la SEQ ID NO: 9 de la presente invención corresponde con la SEQ ID NO: 39 de D1, de manera que la Reivindicación 2 tampoco reviste novedad.

b- i) En respuesta a la objeción de la Examinadora, me permito mencionar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado se ha limitado de manera que ahora reclama las proteínas de las SEQ ID NOs: 11 y 12. Así las cosas, ninguna secuencia de D1 o D2 presenta un 100% de identidad con las secuencias reclamadas en la presente solicitud. Por ejemplo, me permito tomar la secuencia de SEQ ID NO: 39 de D1 utilizada por la Examinadora para afectar la novedad de la presente invención y compararla con las secuencias reclamadas en las nuevas Reivindicaciones 1 y 2¹:

Table with 2 columns: SEQ ID NO and sequence. Rows compare SEQ ID NO: 39 de D1, SEQ ID NO: 11, and SEQ ID NO: 12 for various protein sequences.

En vista de lo anterior, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para poder elevar una objeción de novedad, el arte previo debe divulgar explícitamente la invención incluyendo todas y cada una de sus características esenciales². Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia

¹ Alineamiento realizado mediante MUltiple Sequence Comparison by Log- Expectation (MUSCLE) versión 3.8.31 (http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/) con parámetros por defecto.
² Manual Andino de Patentes. (2004). OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina (2004). ISBN 9978- 43-855-6. Sección 9.4.

pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención³. En este caso, dado que D1 y D2 no mencionan todas las características de la materia reclamada, la presente solicitud cumple con el requisito de novedad.

4. a- La Examinadora no reviste nivel inventivo a la luz de D2. De acuerdo con la Examinadora, D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 2 dado que divulga proteínas de fusión de FGF21 e IgG de acuerdo con las SEQ ID NOs: 26 a 28. Dichas secuencias tienen una identidad superior al 98% con las SEQ ID NOs: 7 y 8 de la presente solicitud, como se muestra en el siguiente alineamiento.

De acuerdo con la Examinadora, la diferencia entre D2 y la presente invención es una serie de sustituciones en las regiones FGF21, bisagra e IgG. No obstante, dicha diferencia no demuestra un efecto técnico asociado dado que tanto la presente invención como D2 muestran cambios en el nivel de glucosa del 40%. En consecuencia, la Examinadora plantea el problema técnico así: *“cómo obtener proteínas de fusión de FGF21 alternativas a las divulgadas en D2”*.

No obstante, D1 divulga posibles truncamientos de 8 aminoácidos del N-terminal, sustituciones conservativas en las posiciones 179, 180 y 181 de FGF21, secuencias para la región bisagra como se muestra en la SEQ ID NO: 23 en el alineamiento, y sustituciones conservativas en general. Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia incluiría este tipo de cambios en las secuencias divulgadas en D1 para llegar así a la presente invención.

b- i) En primer lugar, de acuerdo con lo establecido por el artículo 16 de la Decisión 486, una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, sólo podría ser considerado para el análisis de la novedad. Así las cosas, teniendo en cuenta que la presente invención es novedosa frente a D1, dicho documento no puede ser tenido en cuenta para la evaluación del nivel inventivo de la presente invención.

ii) Ahora bien, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC⁴. Ésta 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*

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio. Guía de la SIC. Sección 2.13.5.

tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva ("hindsight" ó "a posteriori"), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método "problema-solución" (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tomaré a D2 como el documento más cercano a la materia reclamada en la presente solicitud. D2 divulga polipéptidos mutantes de FGF21 útiles en el tratamiento de desórdenes metabólicos. Específicamente, las proteínas FGF21 mutantes desarrolladas en D2 poseen una vida media mayor in vivo que la proteína nativa.

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

En este punto la Examinadora utiliza en su análisis las SEQ ID NOs: 7 y 8 de la presente invención. Sin embargo, dado que el Capítulo Reivindicatorio Modificado solo reclama ahora las SEQ ID NOs: 11 y 12, me permito realizar el análisis con base en estas secuencias como se muestra en el siguiente alineamiento5:

Table with 2 columns: SEQ ID NO and sequence alignment. Rows show comparisons between SEQ ID NO: 11, 12, 28 de D2, 26 de D2, and 27 de D2 across five different protein regions.

5 Alineamiento realizado MUltiple Sequence Comparison by Log- Expectation (MUSCLE) versión 3.8.31 (http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/) con parámetros por defecto.

SEQ ID NO: 11

SEQ ID NO: 12

SEQ ID NO: 28 de D2

SEQ ID NO: 26 de D2

SEQ ID NO: 27 de D2

LKPGVIQILGVKTSRFLCQKPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLH

LKPGVIQILGVKTSRFLCQKPDGALYGSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLH

LKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGLYSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLH

LKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGLYSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLH

LKPGVIQILGVKTSRFLCQRPDGLYSLHFDPEACSFRELLLEDGYNVYQSEAHGLPLH

SEQ ID NO: 11

SEQ ID NO: 12

SEQ ID NO: 28 de D2

SEQ ID NO: 26 de D2

SEQ ID NO: 27 de D2

LPCNRSPhRDPASRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLAMVGGSQARSP

LPCNRSPhRDPASRGPARFLPLPGLPPALPEPPGILAPQPPDVGSSDPLAMVGGSQARSP

LPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGPLQGRSP

LPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVEPSQGRSP

LPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLPGLPPAPPEPPGILAPQPPDVGSSDPLSMVGASQGRSP

SEQ ID NO: 11

SEQ ID NO: 12

SEQ ID NO: 28 de D2

SEQ ID NO: 26 de D2

SEQ ID NO: 27 de D2

SYAS

SYAS

SYAS

SYAS

SYAS

De acuerdo con lo anterior, las diferencias entre las secuencias de D2 citadas por la Examinadora y la presente invención son las siguientes:

Posición del Alineamiento	Presente Invención	D2
1	-	Metionina
15 y 16	Alanina	Leucina
137	Ácido Glutámico	Ácido Aspártico
139	Metionina	Leucina
230	Serina	Glicina
231-247	-SEQ ID NO: 11 posee una región bisagra más corta (2 aminoácidos). -SEQ ID NO: 12 no posee la secuencia histidina-prolina-isoleucina-prolina (244-247) en la región Bisagra.	Región Bisagra presente que comprende la secuencia histidina-prolina-isoleucina-prolina (244-247).
270	Cisteína	Glutamina
320	Lisina	Arginina
363	Cisteína	Glicina
365	Arginina	Lisina
373	Serina	Prolina
389	Leucina	Prolina
410	Alanina	Serina
414	Glicina	Prolina o Alanina
417	Alanina	Glicina

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En primer lugar, me permito mencionar que las secuencias reclamadas en la presente invención corresponden con la Variante 103 (V103). Así las cosas, uno de los efectos técnicos divulgados en el Capítulo Descriptivo se muestra en la Tabla 2, donde la V103 logra inhibir la fosforilación de la proteína ERK con un EC_{50} de 0.9 ± 0.3 nM. Esta proteína se encuentra cascada abajo de la señalización producida por FGF21 y está implicada en la regulación de varios genes. De manera similar, la Tabla 2 también demuestra que la V103 inhibe la absorción de glucosa en adipocitos de ratón con un EC_{50} de 0.6 ± 0.07 nM.

Por otro lado, al realizar ensayos en ratones usando la V103, se observa una disminución de un 46% en la glucosa total, una disminución de un 69% en glucosa plasmática, una reducción en masa corporal de 12% y una reducción en lípidos hepáticos de un 50%. Estos valores corresponden las día 12 del estudio. A pesar de que D2 divulga en las Figura 12, 14 y 16, valores de reducción de glucosa del ~40%, estos valores solo se observan en los primeros días del tratamiento. Al día 7 o 9 pueden reducirse al ~20%. Es decir, el efecto de la presente invención es más duradero que el de D2. Esto es concordante con los datos aportados por la Figura 4C del Capítulo Descriptivo en la que se observa que la proteína de la presente invención puede detectarse 15 días después de haber sido administrada en concentraciones menores que las divulgadas en el arte previo. Es decir, posee propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Finalmente, de acuerdo con el Ejemplo 6 y la Figura 4B del Capítulo Descriptivo, la V103 posee una estabilidad térmica mejorada gracias a las mutaciones Q270C y G363C (posiciones de acuerdo al alineamiento mostrado en el punto anterior).

De acuerdo con lo anterior, la Examinadora se equivoca cuando se afirma que no hay un efecto técnico asociado a las diferencias entre la presente invención y el arte previo.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Dado que la Examinadora se equivoca en los puntos anteriores, incorrectamente deduce el problema técnico como “*cómo obtener proteínas de fusión de FGF21 alternativas a las divulgadas en D1*”. En primer lugar, D1 no puede considerarse para el análisis de nivel inventivo como mencioné anteriormente. En segundo lugar, a pesar de que se mencionara D2 en lugar de D1, la Examinadora ha fallado en incluir el efecto técnico logrado por la invención en la

formulación del problema técnico. En consecuencia, el problema técnico debería ser “*cómo proporcionar proteínas de fusión de FGF21 y Fc que logren inhibir la fosforilación de ERK, reducir la absorción de glucosa, disminuir la glucosa total y plasmática, la masa corporal, los lípidos hepáticos de manera prolongada, y sean además térmicamente estables*”.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) Bien establece la guía de la SIC que “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*” (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de una enseñanza específica para hacer las modificaciones.

ii) Ahora bien, teniendo en cuenta las diferencias y efectos explicados en los puntos anteriores, no habría ninguna enseñanza, sugerencia, o motivación en D2 para que la persona medianamente versada en la materia desarrollara las proteínas aquí reclamadas prediciendo los resultados aquí obtenidos. Esto es evidente teniendo en cuenta que cambios menores en polipéptidos pueden resultar en diferencias importantes en cuanto a la función y estabilidad del producto, viéndose obligada la persona medianamente versada en la materia a la experimentación para conocer el efecto de dichos cambios.

En este punto la Examinadora se limita a mencionar que D2 menciona la posibilidad de realizar sustituciones conservativas en general, o en las posiciones 179-181. Sin embargo, ignora todos los cambios específicos realizados en las secuencias de la presente invención como los mostrados en el punto B de este análisis, asumiendo que cualquier cambio produciría los efectos deseados. Incluso la región bisagra presenta diferencias no sugeridas ni mencionadas por el arte previo. Por lo tanto, el arte previo citado por la Examinadora no sugiere que realizando los cambios específicos de la presente invención se llegaría a una proteína capaz de regular los niveles de ERK fosforilada, la concentración de glucosa en células y en sangre de animales, la concentración de lípidos hepáticos, la masa corporal y que adicionalmente sea térmica estable. Esto es consecuencia de que D2 ni siquiera sugiere estos cambios particulares.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no habría podido llegar a la presente invención partiendo de las enseñanzas de D2.

iii) Ahora bien, el hecho de que las proteínas reivindicadas no puedan predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo concuerda completamente con los principios fundamentales del nivel inventivo como lo establece el MAP. En este punto vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.⁶

Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química [biología] tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁷. Aplicando lo anterior al presente caso, en vista de que D2 no describe proteínas como las aquí reclamadas, la persona medianamente versada en la materia no podría haber llegado a la presente invención de manera obvia, evidente, o inequívocamente basándose en D2. Adicionalmente, a partir de la información disponible en D2, la persona medianamente versada en la materia no habría podido predecir que las proteínas reclamadas podrían tener la actividad demostrada a lo largo del Capítulo Descriptivo y que se ha puntualizado en el presente memorial, por lo que la materia aquí reivindicada reviste nivel inventivo.

iv) Finalmente, en vista de las diferencias estructurales de la presente invención y los dos documentos citados, vale la pena notar que en el momento de realizar el examen de fondo, el Examinador debe regirse por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto a 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, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina 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 del

⁶ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1. Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁷ Ibídem. Sección 10.8.1.

Examinador, 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 del Examinador, 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 el Examinador, 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,...(el Examinador) 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”⁸ (mi subrayado). 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, resulta evidente que la Examinadora objeta el nivel inventivo de la presente invención mediante la búsqueda de las características esenciales aquí reclamadas en diferentes documentos, particularmente, en D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo comprende enseñanzas claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

Por lo tanto, en el presente caso, es claro que D2 no divulga ni sugiere las proteínas específicas de la presente invención. Por consiguiente, la materia reclamada resulta inventiva a la luz de D2. De hecho, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2 habría estado motivada a desarrollar proteínas diferentes de las aquí reclamados.

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 D2. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las proteínas aquí reclamadas.

⁸ Ibídem, Sección 10.2.1

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y 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 dos reivindicaciones adicionales