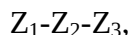


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una proteína de fusión, caracterizada porque comprende:

a) un agonista del receptor de insulina que tiene la fórmula general



en donde:

i) Z_1 es un análogo de la cadena B de insulina, que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1:



en donde X_1 es F; X_2 es V; X_3 es N o D; X_4 es E; X_5 es H; X_6 es G, T, S, H, V o está ausente; X_7 es G, E, P, K, D, S, H o está ausente; X_8 es G, E, K, P, Q, D, H o está ausente; X_9 es G, T, S, E, K, A o está ausente,

siempre que el análogo de la cadena B de insulina incluya al menos una modificación de la secuencia de aminoácidos de la cadena B de una molécula de insulina humana en X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , o X_9 (SEQ ID NO: 1);

ii) Z_2 es un primer enlazante de péptido que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:



en donde X_1 es G o está ausente; y X_2 es G, S o está ausente (SEQ ID NO: 3); y

iii) Z_3 es un análogo de la cadena A de insulina que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 2:



en donde X_1 es I o T; X_2 es D; X_3 es G; y X_4 está ausente;

b) un segundo enlazante de péptido que comprende la secuencia $[GGGGX]_n$

en donde X es Q, E o S y donde n es 2-5; y

c) una región Fc de IgG humana;

en donde el residuo C-terminal del agonista del receptor de insulina se fusiona directamente al residuo N-terminal del segundo enlazante de péptido, y el residuo C-terminal del segundo enlazante de péptido se fusiona directamente al residuo N-terminal de la región Fc de IgG humana.

2. La proteína de fusión de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque:

el análogo de la cadena B de insulina incluye al menos una modificación de la secuencia de aminoácidos de la cadena B de insulina humana en X_4 o X_5 de SEQ ID NO: 1; y

el análogo de la cadena A de insulina incluye al menos una modificación de la secuencia de aminoácidos de la cadena A de insulina humana en X_1 o X_2 de SEQ ID NO: 2.

3. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2,

en donde el análogo de la cadena B de insulina comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1,
en donde X_6 a X_9 son cada uno G.

4. La proteína de fusión de conformidad con la Reivindicación 3, caracterizada porque X_1 y X_2 de SEQ ID NO: 3 son G y S, respectivamente.

5. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el agonista del receptor de insulina tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

FVNQHLCGSHLVEALELVCGERGFHYGGGGGGSGGGGGIVEQCCTSTCSLDQLEN
YCG (SEQ ID NO: 5).

6. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el segundo enlazante de péptido comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

GGGG X_1 GGGG X_2 GGGG X_3 GGGG $X_4X_5X_6$

X_1 es Q o E;

X_2 es Q o E;

X_3 es Q o E;

X_4 es G, E, Q o está ausente;

X_5 es G o está ausente; y

X_6 es G o está ausente

(SEQ ID NO: 6).

7. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el segundo enlazante de péptido tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

GGGGQGGGGQGGGGQGGGGG (SEQ ID NO: 7).

8. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la región Fc de IgG humana es una región Fc de una IgG1, IgG2 o IgG4.

9. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la región Fc de IgG humana comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10.

10. Una proteína de fusión, caracterizada porque tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

11. Un homodímero de dos proteínas de fusión, de conformidad con cualquiera de las

Reivindicaciones 1 a 10.

12. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende ya sea una proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10 o un homodímero de conformidad con la Reivindicación 11, y al menos un excipiente.

13. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 12, caracterizada porque la composición comprende adicionalmente uno o más agentes amortiguadores, uno o más tensioactivos, y uno o más agentes de isotonicidad.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 12, caracterizada porque comprende adicionalmente citrato, ácido cítrico, polisorbato 80, y manitol.

15. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 14, caracterizada porque el pH varía desde 5.5 a 8.0.

16. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 15, caracterizada porque el pH varía desde 6.0 a 6.75.

17. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 16, caracterizada porque adicionalmente comprende un ingrediente activo adicional.

18. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 17, caracterizada porque el ingrediente activo adicional es dulaglutida.

19. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un homodímero de conformidad con la Reivindicación 11 y dulaglutida.

20. Un polinucleótido, caracterizado porque codifica la proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0011301

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “PROTEÍNAS DE FUSIÓN
AGONISTAS DEL RECEPTOR DE INSULINA”.**

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2017/000218

RESPUESTA AL OFICIO No 1968, NOTIFICADO EL 06 DE MAYO DE 2019

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 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 24 de septiembre de 2018.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se elimina la expresión “*aproximadamente*” de las Reivindicaciones 15 y 16.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el 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.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones respecto al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 2 y 12 no son claras porque utilizan el término “*al menos*”, el cual hace opcional la característica y no limita el alcance de la invención;

- las Reivindicaciones 15 y 16 no son claras porque la expresión “*aproximadamente*” se considera imprecisa y no permite diferenciar la solicitud con respecto al arte previo.

b- i) En primer lugar, respetuosamente me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde se elimina la expresión “*aproximadamente*” de las Reivindicaciones 15 y 16, por lo que considero completamente superadas las objeciones al respecto.

ii) En cuanto al término “*al menos*” en las Reivindicaciones 1, 2 y 12, difiero respetuosamente de la opinión emitida por el Despacho puesto que dicho término es válido en tanto encuentra soporte en el hecho que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. En este caso, la persona medianamente versada en la materia puede comprender perfectamente que el término “*al menos*” se refiere a un requisito mínimo de elementos que las reivindicaciones deben comprender para reproducir la invención. Es decir, una persona medianamente versada en la materia entiende que la expresión “*al menos*” en las reivindicaciones objetadas significa que el análogo de la cadena B de insulina incluye mínimo una modificación de la secuencia de aminoácidos de la cadena en X₄ a X₉ de la lista de aminoácidos mencionada en las mismas reivindicaciones. Por lo tanto, la materia reclamada esta apropiadamente definida y en consecuencia, una persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de comprender con claridad el alcance de la materia reclamada, por lo que considero superadas las objeciones al respecto.

iii) Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por el Despacho en su examen de fondo con respecto a falta de claridad del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486, así como aquello dispuesto por el MAP y la Guía de la SIC.

3. a- El Despacho considera que las Reivindicaciones 1 a 6, 12 a 17 y 20 no revisten nivel inventivo a la luz de las patentes KR101324828 (D1) y CN103509118 (D2).

El Despacho establece que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 porque divulga análogos de insulina de cadena corta unidos a regiones Fc de inmunoglobulina mediante polímeros no peptídicos, los cuales incrementan su tiempo de vida media en las formulaciones y mejoran el método de su fabricación.

Adicionalmente, el Despacho sostiene que D1 menciona un polinucleótido para la expresión de análogos de insulina y la adición de las proteínas análogas en composiciones farmacéuticas.

El Despacho considera que la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 consiste en el uso de enlazantes peptídicos. Para el Despacho, esta diferencia no otorga un efecto técnico dado que los análogos de insulina reclamados disminuyen la cantidad de glucosa en sangre durante un período de tiempo similar al de D1. Por lo tanto, el Despacho formula el problema técnico que pretende resolver la presente invención como: *“Cómo modificar el análogo de insulina conocido en el documento D1 con el fin de obtener proteínas fusión alternativas”*.

Sin embargo, el Despacho afirma que D2 divulga incluir enlazantes peptídicos en proteínas análogas a insulina para obtener proteínas fusión alternativas, ya que menciona la inclusión de enlazantes peptídicos de una longitud de 6 a 30 aminoácidos entre las cadenas A y B de insulina y entre la insulina y las partes IgG Fc modificadas. Por lo tanto, para el Despacho, una persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir los enlazantes peptídicos sugeridos en D2 en las proteínas análogas a insulina divulgadas en D1, llegando de manera obvia a la Reivindicación 1.

Adicionalmente, las Reivindicaciones dependientes 1 a 9, 12 a 17 y 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a las proteínas fusión de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que la presente invención carece de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, es importante señalar que la presente invención reclama una proteína de fusión útil en el tratamiento de la diabetes, caracterizada por que comprende:

(a) un agonista del receptor de insulina que tiene la fórmula general $Z_1-Z_2-Z_3$ en donde:

i) Z_1 es un análogo de la cadena B de insulina, que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1:

$X_1X_2X_3QHLCGSHLVEALX_4LVCGERGFX_5YX_6X_7X_8X_9$

en donde X_1 es F; X_2 es V; X_3 es N o D; X_4 es E; X_5 es H; X_6 es G, T, S, H, V o está ausente; X_7 es G, E, P, K, D, S, H o está ausente; X_8 es G, E, K, P, Q, D, H o está ausente; X_9 es G, T, S, E, K, A o está ausente,

siempre que el análogo de la cadena B de insulina incluya al menos una modificación de la secuencia de aminoácidos de la cadena B de una molécula de insulina humana en X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , o X_9 (SEQ ID NO: 1);

ii) Z_2 es un **primer enlazante de péptido** que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:



en donde X_1 es G o está ausente; y X_2 es G, S o está ausente (SEQ ID NO: 3); y

iii) Z_3 es un análogo de la cadena A de insulina que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 2:



en donde X_1 es I o T; X_2 es D; X_3 es G; y X_4 está ausente;

(b) un **segundo enlazante** de péptido que comprende la secuencia $[GGGGX]_n$ en donde X es Q, E o S y donde n es 2-5; y

(c) una región Fc de IgG humana; en donde el residuo C-terminal del agonista del receptor de insulina se fusiona directamente al residuo N-terminal del segundo enlazante de péptido, y el residuo C-terminal del **segundo enlazante de péptido se fusiona directamente al residuo N-terminal de la región Fc de IgG humana**. Dichas proteínas son útiles en el tratamiento de la diabetes.

Es decir, que la presente se refiere a una proteína de fusión que comprende **dos enlazantes peptídicos**.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC¹. La Guía de la SIC 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 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, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. D1 divulga una proteína de fusión de insulina-Fc, un método de preparación y aplicaciones del mismo, en donde la proteína divulgada tiene una vida media extensa, y puede reducir el intervalo de uso de la insulina y el dolor por el uso de la medicina. En particular, D1 describe análogos

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

de proinsulina, que comprenden cadenas A y B de insulina humana conectadas por un **enlazador no peptídico** C-terminal de 30 a 32 aminoácidos a regiones de IgG-Fc. En particular D1 enseña que los enlazadores peptídicos son demasiado susceptibles a las enzimas que están presentes naturalmente en el cuerpo humano (por ejemplo, proteasas) y como tal, su uso disminuiría la vida media del constructo.

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

Cabe resaltar que a diferencia de lo señalado por el Despacho la presente invención no solo difiere de lo enseñado en D1 en que la estructura de la proteína de fusión divulgada por D1 carece del enlazador entre el análogo de insulina y la parte IgG-Fc, el cual corresponde al **segundo enlazador** en la proteína reclamada y que constituye una característica esencial relevante de la materia reclamada.

En primer lugar, además de lo anterior, la Reivindicación 1 **requiere** que el análogo de la cadena B de insulina incluya **al menos una modificación** de la secuencia de aminoácidos de la cadena B de una molécula de insulina humana en X₄, X₅, X₆, X₇, X₈ o X₉, la cual se corresponde, respectivamente con las posiciones B16, B25, B27, B28, B29 y B30. Para dichas posiciones se identifican desde 1 (en el caso de X₅) hasta seis (en el caso de X₇, X₈ y X₉) posibles alternativas de aminoácidos. Es decir, aminoácidos diferentes a los presentes en esas posiciones de la cadena B de una molécula de insulina humana, que se seleccionan en cada una de esas posiciones. En particular, el Capítulo Descriptivo explica que se proporcionan una o más modificaciones en estas posiciones con el propósito de reducir la propensión de los agonistas del receptor de insulina a la dimerización, y así promover la capacidad de cada agonista del receptor de insulina para interactuar con el receptor de insulina (páginas 32 a 34 y Figuras 2C y 2D).

En segundo lugar, con respecto al análogo de la cadena A de insulina en la proteína de fusión reivindicada, la Reivindicación 1 además **requiere, como mínimo** una modificación en el C-terminal de la cadena análoga A. Específicamente, la presente invención reclama cinco aminoácidos que pueden usarse en X₃, que corresponde con la posición A21, pero con la condición de que si X₃ es N -el aminoácido que está presente en A21 en la insulina humana- entonces el siguiente aminoácido en la secuencia, que no existe en la cadena A de insulina humana, y que se designa como X₄ en la Reivindicación 1, debe ser un aminoácido distinto de G o N. Tal como se enseña en el Capítulo Descriptivo, dicha modificación, evita la desamidación y la escisión química y/o proteolítica (página 36 y 37).

Por el contrario el arte previo citado no contiene ninguna enseñanza o sugerencia para realizar ninguno de los cambios descritos anteriormente en las cadenas A y B de insulina

humana, que contribuyen a las propiedades beneficiosas de las proteínas de fusión reivindicadas.

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

Según las afirmaciones del Despacho, el uso de enlazantes peptídicos no proporciona un efecto técnico puesto que el tiempo de disminución de glucosa en sangre es similar al enseñado en D1. Sin embargo, dado que el Despacho no identifica correctamente todas las diferencias entre la materia reclamada y el arte previo, tampoco hace un análisis adecuado de los efectos que dichas diferencias proporcionan a las proteínas de fusión reclamadas, como son un perfil de acción de tiempo prolongado y la utilidad para el control de la glucosa basal prolongada y supresión de la producción de glucosa hepática como se observa en los ejemplos del Capítulo Descriptivo.

Así, vale la pena mencionar que el diseño de los constructos reclamados no es de manera alguna trivial, dado que su potencia requería ser modificada para evitar la rápida depuración mediada por el receptor, mientras que al mismo tiempo se mantiene el efecto reductor de la glucosa. Aún más, los constructos se diseñaron para que tengan una tendencia reducida a la auto-asociación, lo cual se traduce en una inactivación reducida y una potencia adecuadamente balanceada. Esta actividad se demuestra en las Tablas 1 y 3 a 7 y en la página 70 del Capítulo Descriptivo, relacionadas con la afinidad de unión al receptor, farmacocinética, actividad periférica reducida y estabilidad de las proteínas reclamadas.

En particular me permito llamar la atención del Despacho a los resultados obtenidos para las constantes de unión (K_i), en donde, en comparación con la insulina humana, las proteínas de fusión de la presente invención mostraron afinidad reducida a la isoforma A y B del receptor de insulina humana, hIR-A y hIR-B (Tabla 1). Además, los resultados de los ensayos farmacocinéticos presentados en la tabla 4 demuestran duración extendida de la biodisponibilidad de las proteínas de fusión de la presente invención con un $T_{1/2}$ de 82 horas con actividad periférica reducida en comparación con la insulina lispro mediante estudios de fijación euglicémica en ratas normales a una dosis de 30 nmol/kg en comparación a los 2-8 mg/kg de la dosis empleada en D1.

De hecho, los parámetros farmacocinéticos derivados de los estudios de eficacia *in vivo* en monos *Cynomolgus* después de una dosis intravenosa única de 1.5 nmol/kg y una dosis subcutánea única de 3 nmol/kg demostraron la completa biodisponibilidad de las proteínas de fusión de la presente invención.

En cuanto a la estabilidad de las proteínas de fusión de la presente invención, éstas se mantuvieron estables por más de 2 semanas a 30 °C, es decir, con crecimiento mínimo de

agregados, a pesar de la presencia de m-cresol capaz de afectar la estructura de la proteína de fusión.

Por lo tanto, y contrario a la opinión del Despacho, las proteínas de fusión de la presente invención muestran más de un efecto técnico derivado de la diferencia estructural dada por el enlazador peptídico entre el análogo de insulina y la parte IgG-Fc, ninguno de los cuales pudo ser derivado de manera obvia a través de lo divulgado en D1.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

La Guía de la SIC señala que el problema técnico debe ser planteado de la siguiente manera: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*²

En vista de lo anterior, difiero respetuosamente del problema planteado por el Despacho, pues pese a lo establecido por la Guía de la SIC, el Despacho no tiene en cuenta los efectos técnicos que la invención proporciona al plantear el siguiente problema técnico: *“¿Cómo modificar el análogo de insulina conocido en el documento D1 con el fin de obtener proteínas fusión alternativas?”*

De esta manera, considero válido reformular el problema técnico de la siguiente manera:

“¿cómo producir proteínas de fusión útiles para proporcionar control de la glucosa basal prolongada y supresión de la producción de glucosa hepática, con tendencia reducida a la auto-asociación, potencia adecuadamente balanceada, afinidad de unión al receptor, actividad periférica reducida y elevada estabilidad?”

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.

En este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: *“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). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), Sección 2.13.5, páginas 131-134

invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En este punto, el Despacho resalta que D2 divulga una proteína de fusión Fc, las cuales comprenden un fragmento Fc conectado al C-terminal del análogo de insulina, cuya fórmula es BCA, en donde A y B son las cadenas de insulina, C es un péptido enlazante de 6 a 30 aminoácidos. Por lo tanto, el incluir enlazantes peptídicos en proteínas análogas a insulina para obtener proteínas fusión alternativas, ya está divulgado en el documento D2. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir los enlazantes peptídicos sugeridos en el documento D2 en las proteínas análogas a insulina divulgadas en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual, la presente invención se considera. Sin embargo, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora por las razones que expongo a continuación:

D2 divulga un complejo análogo de insulina de cadena corta para garantizar la actividad similar a la insulina *in vivo* y para prevenir la hipoglucemia. Adicionalmente, D2 se refiere a un complejo análogo de insulina de cadena corta en el que las cadenas A y B están conectadas a través de un enlazador peptídico unidos directamente al fragmento Fc sin ningún enlazador. Adicionalmente, D2 no describe ningún problema asociado con los complejos análogos de insulina que le sugieran a una persona medianamente versada en la materia la necesidad de agregar un enlazador y mucho menos para mejorar la estabilidad.

De hecho, cabe señalar que la disposición de los análogos de proinsulina de D2 difieren de la disposición de los agonistas del receptor de insulina de la presente invención en que en D2 el extremo C terminal de la cadena A está unido al extremo N terminal del péptido C y el extremo C terminal del péptido C está unido al extremo N terminal de la cadena B. Mientras que en la presente invención, la parte agonista del receptor de insulina incluye un análogo de la cadena B de la insulina humana, **un primer conector peptídico** y un análogo de la cadena A de la insulina humana, y se une a la región IgG Fc por medio de **un segundo conector peptídico**, no divulgado ni enseñado en ninguno de los documentos citados por la SIC.

A pesar que D1 y D2 divulguen un enlazador entre las cadenas de insulina humanas A y B y que D2 divulgue un conector peptídico, este conector no es el mismo conector reclamado en la presente invención y por lo tanto, ni D1 ni D2 enseñan ni sugieren la estructura específica de las proteínas de fusión reivindicadas.

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia basada únicamente en las divulgaciones y enseñanzas de D1 y frente al problema de producir proteínas de fusión

para uso en el tratamiento de la diabetes que comprenden un agonista del receptor de insulina fusionado a una región Fc de IgG humana no estaría en absoluto motivada a introducir un enlazante peptídico en particular porque de acuerdo con D1, los enlazadores peptídicos son demasiado susceptibles a las enzimas que están presentes naturalmente en el cuerpo humano (por ejemplo, proteasas) y como tal, su uso afectaría negativamente la vida media del constructo y por lo tanto, la estabilidad de las proteínas de fusión y en consecuencia su biodisponibilidad. En otras palabras, D1 no solo sugiere enlazadores poliméricos no peptídicos sino que divulga **explícitamente alejarse del uso de enlazadores peptídicos**. En tal sentido y contrario a lo señalado por el Despacho, las enseñanzas de D1 no motivarían a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar las proteínas de fusión reclamadas, sino que por el contrario, la alejarían de la presente invención.

Adicionalmente, como se mencionó anteriormente D2 no proporciona enseñanzas que permitan superar las deficiencias de D1, por cuanto aparte del uso de un segundo enlazador, las secuencias de aminoácidos usados en el enlazador divulgado en D2 son diferentes de las secuencias desarrolladas en la presente invención en la que además, se describen una o más modificaciones en la cadena A, cadena B y enlazadores en las ubicaciones específicas para reducir la propensión de los agonistas del receptor de insulina a dimerizarse y así promover la capacidad de cada receptor agonista de insulina a interactuar con el receptor de insulina. Es más, D2 no aborda problemas asociados con la estabilidad de los complejos análogos de insulina que le pudieran sugerir a una persona medianamente versada en la materia la necesidad de agregar un segundo enlazador peptídico y mucho menos que éste tuviera el efecto de mejorar la estabilidad.

Por lo tanto, es evidente que a partir de los documentos citados la persona medianamente versada en la materia no hubiese podido predecir de manera sencilla las propiedades de las proteínas reclamadas en la presente invención tal como señala el Despacho.

Así las cosas, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que 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 documentos³.

Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico**

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (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***”⁵ (énfasis fuera del texto).

Por lo tanto, nada en D1 ni D2 proporciona enseñanzas que conduzcan directamente a una persona medianamente versada en la materia a la estructura específica reclamada en la Reivindicación 1, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por D1 y D2, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de D1 y D2, por lo que el invento reclamado es inventivo.

iii) 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 el segundo enlazador aquí reclamado, que, como se demostró anteriormente, no está presente en ninguno de los documentos citados. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién 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, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar al segundo enlazador de la presente invención siguiendo los argumentos del Despacho, 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 Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “*...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma*

⁴ Ibíd. Sección 10.8.1.

⁵ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

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”⁶ (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.

Aceptar el estándar de nivel inventivo de la SIC, donde supuestamente las proteínas aquí reclamadas, así como sus resultados mejorados, son obvios, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, resulta evidente que el Despacho rechaza el nivel inventivo de la presente invención mediante la búsqueda sesgada de las características esenciales aquí reclamadas en D1 y 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. De hecho, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar que los documentos citados no solo no sugieren la inclusión de un segundo enlazador peptídico, sino que las enseñanzas de D1 están en contra de la inclusión de tal enlazador.

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 las proteínas de fusión aquí reclamadas.

4. a- El Despacho señala que el título carece de claridad puesto que no establece el alcance de la invención.

b- Siguiendo las sugerencias del Despacho y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

⁶ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1.

“PROTEÍNAS DE FUSIÓN AGONISTAS DEL RECEPTOR DE INSULINA”

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Australia, Estados Unidos, Líbano, Nigeria, Paquistán, Sri Lanka y Taiwán.

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 y estudio 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 segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen 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 correspondiente a la tasa de examen adicional.