

P-2018/16282SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0012096**
Solicitud de patente a nombre **JANSSEN BIOTECH INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad JANSSEN BIOTECH INC., domiciliada en Estados Unidos, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **3851** notificado electrónicamente el 2 de abril de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para la cual solicité prórroga oportunamente el 1 de julio de 2020, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

Indica el examinador que el título "PROTEÍNAS DE FUSIÓN GDF15 Y USOS DE ESTAS" no divulga el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones.

Siguiendo las amables recomendaciones del examinador, el título de la presente solicitud se ha modificado así:

"PROTEÍNAS DE FUSIÓN QUE COMPRENDEN UNA PROTEINA HSA HUMANA MUTANTE, UN ENLAZADOR PÉPTIDICO MAYOR DE 12 AMINOACIDOS Y UNA PROTEINA GDF15 HUMANA".

2. Excepción a la patentabilidad

Indica el examinador que las reivindicaciones 24 a 26 no son patentables de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclama: "un método para tratar (...) un trastorno" que se basa en la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica, el cual corresponde a un método de tratamiento terapéutico y se considera materia exceptuada de patentabilidad.

A fin de superar esta objeción, no se incluyen las antiguas reivindicaciones 24 a 26, o reivindicación alguna que se refiera a un método de tratamiento.

3. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de trece (13) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente.

Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 3.1.** La reivindicación 1 especifica que la proteína reclamada comprende: a) una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2, y Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2 a 8, 24 a 45; b) un enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos de (GGGGS)_n, en la que n es 7 u 8 (SEQ ID NO: 42 o 43), y c) una proteína GDF15 que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8.
- 3.2.** No se incluyen las antiguas reivindicaciones 2 a 8, 11 a 13 y 24 a 45.
- 3.3.** Las nuevas reivindicaciones 2, 3, 4, 6, 7, 9 (antiguas reivindicaciones 9, 10, 14, 16, 17 y 19) especifican la secuencia de aminoácidos. A este respecto, se llama la atención que la reivindicación 16 recita un ácido nucleico aislado comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 97-99. Se puede encontrar soporte para la modificación al menos en los párrafos [00237] y [00287]. En el párrafo [00237], se describió la proteína de fusión "FP2" que contiene el GDF15 truncado (201-308; SEQ ID NO: 8), y en el párrafo [00287], SEQ ID NO: 97-99 se dio como la secuencia de nucleótidos que codifica la SEQ ID NO: 8.
- 3.4.** Las nuevas reivindicaciones 10 a 12 (antiguas reivindicaciones 20 a 22) ya no hacen referencia a que la célula es una célula huésped.
- 3.5.** En vista de los cambios previos, la numeración de las reivindicaciones, así como sus dependencias se han adecuado.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y novedad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

4. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

5. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico. En cuanto a las diferentes objeciones formuladas, se desea manifestar lo siguiente:

- Indica el examinador que La reivindicación 1 no es clara ya que reclama una proteína de fusión que pretende definirse mediante la mención de sus dominios sin referir ninguna característica técnica estructural.

A fin de superar esta objeción, la reivindicación 1 se ha modificado de modo que cada uno de los elementos a) - c) se dirija a una secuencia específica, así:

Una proteína de fusión que comprende:

- a. una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2*
- b. un enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos de (GGGGS) n , en la que n es 7 u 8 (SEQ ID NO: 42 o 43), y*
- c. una proteína GDF15 que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8.*

- Objeta el examinador las reivindicaciones 2, 3, 5, 6, 13, 27, 37 y 45 por no ser claras en la forma que se encuentran redactadas y/o caracterizadas.

A este respecto se solicita tener en cuenta que las reivindicaciones 2, 3, 5, 6, 13, 27, 37 y 45 no se incluyen en esta oportunidad por lo que las objeciones se tornan irrelevantes.

6. Descripción

Indica el examinador que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), tal como se encuentra redactada la antigua reivindicación 1.

Considerando la modificación a la Reivindicación 1, que comprende, desde el N-terminal al C-terminal, a) una variante de HSA que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 2, b) un enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos de (GGGGS) n , donde n es 7 u 8 (SEQ ID NO: 42 o 43), y c) un GDF15 truncado que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 8, las realizaciones reivindicadas se describen completamente en la solicitud. Por ejemplo, en los párrafos [00237] - [00276], se preparó y probó una proteína de fusión "FP2" en los Ejemplos 15-19, que comprende una HSA (C34S) (SEQ ID NO: 2), una GS (GGGGS) 8 enlazador y un GDF15 truncado (SEQ ID NO: 8).

En vista de lo anterior es posible afirmar que la descripción de la presente solicitud soporta la materia que se reivindica.

7. Novedad

Afirma el examinador que las características esenciales de la proteína de fusión de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 (WO2015017710), que enseña un constructo dímero de dos proteínas de fusión en donde cada proteína de fusión comprende: albumina de suero humano (HSA) unida a un enlazador (G4S) unida a una proteína GDF15 (Pág. 9 y 227, Fig. 6) en donde el N-terminal del GDF15 está unido por medio del enlazador polipeptídico al C-terminal de HSA (Pág. 88, líneas 25-28).

A este respecto, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está comprendida en el estado de la técnica, específicamente en forma individual en el documento D1 de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en cada uno de los documentos que se mencionan como anterioridades; y
- Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen. En el presente caso la reivindicación 1 recita:

Una proteína de fusión que comprende:

- a. una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2*
- b. un enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos de (GGGGS) n , en la que n es 7 u 8 (SEQ ID NO: 42 o 43), y*
- c. una proteína GDF15 que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8;*

en donde la proteína de fusión se dispone a partir del extremo N-terminal hacia el extremo C-terminal en el orden (a)-(b)-(c).

Como afirma el examinador, D1 describe una proteína de fusión HSA- (G4S) 4-GDF15.

Sin embargo, la proteína de fusión no anticipa la proteína de fusión de la reivindicación 1, que comprende, desde el extremo N al extremo C, (a) - (b) - (c), y cada uno de (a), (b) y (c) son distintos de "HSA", "(G4S) 4" y "GDF15" de D1, respectivamente. Es decir, (a) la variante de HSA que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 2 tiene un cambio de cisteína a serina en la posición 34 en comparación con la HSA en D1; (b) el enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos de (GGGGS) n (donde n es 7 u 8 (SEQ ID NO: 42 o 43)) es diferente del enlazador (G4S) 4 en D1; y (c) el GDF15 truncado que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 8 (GDF15 (201-308), Tabla debajo de [00287]), tiene una delección de 4 aminoácidos (ARNG) en el extremo N en comparación con el fragmento GDF15 en D1.

Por lo tanto, la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes de la misma (reivindicaciones 2 a 13) no están previstas por D1.

De esta forma, teniendo en cuenta que el documento D1 **no menciona, describe o sugiere**, en forma individual o en combinación con otro documento, todas las características técnicas reclamadas en el capítulo reivindicatorio presentado previamente, **dichas reivindicaciones son novedosas sobre el estado del arte**.

8. Nivel inventivo

El examinador establece que las antiguas reivindicación 14 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2015017710 (D1) y WO2015197446 (D2).

En este sentido, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

La Reivindicación 14 original ha sido reenumerada como Reivindicación 4 y modificada para recitar que la proteína de fusión comprende la secuencia de SEQ ID NO: 92. Como se describe en el párrafo [00237] y se proporciona en la tabla bajo el párrafo [00287], la SEQ ID NO: 92 consta de, desde el extremo N al extremo C, HSA (C34S) (SEQ ID NO: 2), GS (GGGGS) 8 enlazador (SEQ ID NO: 12) y GDF15 (201-308) (SEQ ID NO: 8).

Como se indicó anteriormente, esta proteína de fusión de la reivindicación 4 es diferente de la proteína de fusión de D1, en que cada fragmento de HSA, enlazador y fragmento GDF15 de la reivindicación 4 es diferente de cada fragmento de HSA, enlazador y fragmento GDF15 de la proteína de fusión de D1.

D2 describe una proteína de fusión HSA-enlazador-MIC1. Este documento tampoco enseña HSA (C34S) (SEQ ID NO: 2), enlazador GS (GGGGS) 8 (SEQ ID NO: 12) o GDF15 (201-308) (SEQ ID NO: 8) de la reivindicación 4. D2 además enseña que "una combinación específica de enlazadores de tamaño mediano de aproximadamente 20 aminoácidos que comprenden repeticiones de un residuo ácido (Glu o Asp) seguido de al menos dos residuos no polares como Ala resultó en una mayor eficacia biológica de

la HSA-MIC- 1 cuando se compara con enlazadores flexibles de idéntico tamaño que comprenden residuos Gly y Ser".

El examinador considera que una persona experta en la materia estaría motivada para incluir enlazadores peptídicos más largos, como los del documento D2, en una proteína de fusión como el del documento D1, para alcanzar el objeto de la reivindicación 14 (ahora reivindicación 4). Afirmación con la cual se discrepa por las siguientes razones:

Para evaluar una actividad inventiva subyacente a la presente invención, se aplicará el método de problema – solución, definiendo primero el problema subyacente a la presente invención.

En la especificación de la presente invención, el problema a resolver se puede resumir en proporcionar proteínas de fusión de GDF15 que tienen una mayor solubilidad/ estabilidad y efectos terapéuticos mejorados en el tratamiento o prevención de enfermedades, trastornos o afecciones metabólicas (véase el párrafo [0008] de la descripción].

Los inventores resolvieron el problema desarrollando una proteína de fusión de una variante de HSA (C34S) y GDF15 truncado (201-308) unidos por un enlazador de gran tamaño que consta de Gly y Ser.

D2, sin embargo, enseña que "los inventores encontraron sorprendentemente que los conectores de tamaño mediano de aproximadamente 10-35 aminoácidos que comprenden repeticiones de un residuo ácido (Glu o Asp) seguido de al menos dos residuos no polares como Ala mostraron resultados favorables eficacia biológica de la proteína de fusión HSA-MIC-1, en comparación con enlazadores flexibles de idéntico tamaño que comprenden residuos Gly y Ser" (líneas 11-15 de D2).

Claramente, D2 se aleja del uso de enlazadores flexibles que consisten en residuos Gly y Ser, tales como el enlazador que contiene (GGGS)_n (n = 7 u 8) mencionado en la reivindicación 4.

D2 también se aleja del empleo de enlazadores de gran tamaño. Específicamente, entre los diversos enlazadores probados en D2, el enlazador con SEQ ID NO: 13 tiene la longitud más larga (35 aa, Tabla 2). Sin embargo, como se muestra en la Tabla 6 de D2, el compuesto no. 11 (que contiene el enlazador más largo descrito en el mismo (35 aa, SEQ ID NO: 13)) exhibe una eficacia acumulada de 60 y una duración del efecto de 3 días, mientras que los compuestos con medio enlazadores de tamaño (19-31 aa), la eficacia acumulada varía de 80-183 y la duración del efecto varía principalmente de 4-6 días (siendo solo el compuesto 21 3 días). Por tanto, D2 enseña que las proteínas de fusión que contienen conectores de gran tamaño son menos eficaces que las proteínas de fusión que contienen conectores de tamaño medio.

Por lo tanto, cualquier experto en la técnica no estaría motivado por la enseñanza de D2 para probar el enlazador GS (GGGGS) 8 utilizado en la proteína de fusión de la reivindicación 4 para resolver el problema.

Además, contrariamente a las enseñanzas de D2, la presente solicitud demuestra que para los enlazadores que consisten en residuos de Gly y Ser, los enlazadores de gran tamaño son más eficaces que los enlazadores de tamaño medio. En particular, como se demuestra en el Ejemplo 2 y la Tabla 2 de la presente solicitud, un enlazador de mayor tamaño que comprende (GGGGS)₈, aumentó drásticamente la eficacia de una proteína de fusión HSA-GDF15, dando como resultado una disminución de más del 20% en la ingesta de alimentos en ratones que un enlazador de tamaño mediano que comprende (GGGGS)₄.

Además, mediante el uso de un enlazador de gran tamaño en combinación con una variante GDF15 truncada (aa 201-308, SEQ ID NO: 8), la invención reivindicada logró resultados superiores inesperados. Por ejemplo, como se demuestra en la solicitud, la proteína de fusión FP2 con un enlazador GS (GGGGS)₈ y un GDF15 truncado (SEQ ID NO: 8) era más eficaz que una proteína de fusión FP1 por lo demás idéntica con el GDF15 maduro (SEQ ID NO: 6) en un estudio animal con monos *Cynomolgus* (Ejemplo 19). Además, después de la administración de una dosis única de 10 nmol/kg de FP2, se observó una reducción significativa en la ingesta diaria de alimentos los días 3 a 38 y el día 40 (Fig.34), y una reducción significativa en el porcentaje de cambio de peso corporal desde el día 0 fue visto desde el día 7.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

9. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;

- ii) Las reivindicaciones actuales presentan soporte en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 28 de la Decisión 486; y
- iii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por trece (13) reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co