

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 376 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012563

Señores
AMGEN INC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNAS DE FUSIÓN DEL FACTOR DE DIFERENCIACIÓN DE CRECIMIENTO 15”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/026369

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de abril de 2019.

PRIORIDAD: US 62/655,108 9 de abril de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de producir moléculas que comprendan el factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF15) que permitan reducir la ingesta de alimentos y el peso corporal.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una proteína de fusión que comprende una región de GDF15 unida a una región de Fc a través de un enlazador, en donde la región de GDF15 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y al menos una mutación, tal como una mutación de la asparagina en la posición 3 (N3), como una mutación del aspartato en la posición 5 (D5), o mutaciones de la asparagina en la posición 3 y del aspartato en la posición 5.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el Radicado N° NC2020/0012563 del 8 de octubre de 2020.

3. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 18 no es patentable, toda vez que, hace referencia a un método para tratar una afección o trastorno metabólico que comprende administrar una proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1-17.



Oficio N° 376 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012563

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que:

- Las reivindicaciones 1 y 9 no son claras, dado que, no definen una proteína de fusión en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando los siguientes aspectos: (i) la mutación específica que se realiza en la región GDF15 ($\Delta 3$, N3Q, N3D, D5E, $\Delta 37D5E$ o N3Q/D5E) o la secuencia de aminoácidos específica (SEQ ID NO: 13 a 18) que comprende dicha mutación; y (ii) la secuencia de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza la región Fc que está unida a la región de GDF15 a través de un enlazador. En este sentido, se le aclara al solicitante que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de las reivindicaciones independiente, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones dependientes. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones independientes deben ser autosuficientes y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas de las proteínas de fusión reclamadas, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir las características técnicas esenciales completas de las proteínas de fusión reclamadas en las reivindicaciones independiente.
- Las reivindicaciones 1 y 9 no presentan sustento en la descripción, en razón a que definen una proteína de fusión que comprende una región de GDF15 unida a una región de Fc a través de un enlazador en términos de que esta se caracteriza por *"la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y al menos una mutación (...)"* o *"(...) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO 6 y al menos una mutación, en donde al menos una de las mutaciones es la asparagina en la posición 3 o el aspartato en la posición 5, y en donde el enlazador es un enlazador (G4Q)_n y n es mayor de 2"*, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante y resultan especulativas frente a su capacidad de reducir la ingesta de alimentos y la pérdida de peso en un sujeto. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las moléculas GDF15-Fc producidas, de acuerdo con lo soportado en la descripción.
- La reivindicación 4 no es clara porque no define la mutación específica (sustitución, inserción o delección de aminoácidos) que se realiza en la asparagina en la posición 3 de la región GDF15 de la proteína de fusión reclamada. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir la mutación puntual estructural realizada en dicha posición.



Oficio N° 376 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012563

- Las reivindicaciones 15 y 16 no son claras porque no indican la mutación “*par con carga*” puntual estructural realizada sobre la región Fc y la región de bisagra truncada específica del dominio Fc de las proteínas de fusión GDF15-Fc de la invención. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir las mutaciones específicas realizadas sobre la región Fc.
- Las reivindicaciones 1 y 9 no son concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente una proteína de fusión que comprende una región de GDF15 unida a una región de Fc mediante un enlazador. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y en el caso de contener otras modalidades, se sugiere presentarlas como reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 1 y 9, no son claras porque el término: “*al menos*” es impreciso. Se sugiere sustituirlo por un término preciso.
- La reivindicación 17 no es clara, porque define una proteína de fusión que comprende una región de GDF15 unida a una región de Fc mediante un enlazador en términos de elementos de la descripción, en razón a que se indica que “(...) *donde la región de Fc se selecciona de la Tabla 3*”. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas, figuras u otros elementos de la descripción. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar dicha referencia.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 9 de abril de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20140213511	“Compositions and methods of use for treating metabolic disorders”	31 de julio de 2014
D2	US9714276	“Growth differentiation factor 15 (GDF-15) polypeptides”	25 de julio de 2017

D1¹ divulga métodos para tratar a individuos con un trastorno del metabolismo de la glucosa y/o un trastorno del peso corporal, y las composiciones asociadas con estos (Resumen).

D2² divulga polipéptidos GDF15, construcciones que comprenden GDF15 y mutantes de estos (Resumen).

¹<https://patents.google.com/patent/US20140213511A1/en?q=US2014213511>

²<https://patents.google.com/patent/US9714276B2/en?q=US9714276>

Ref. Expediente N° NC2020/0012563

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0012563 del 8 de octubre de 2020) refiere a: *“Una proteína de fusión que comprende una región de GDF15 unida a una región de Fc a través de un enlazador, en donde la región de GDF15 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y al menos una mutación, en donde al menos una de las mutaciones es de aspartato en la posición 5”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Proteína de fusión que comprende:	Proteína de fusión que comprende: (Página 16, Párr. [0206 - 0207]).	Proteína de fusión que comprende: (Col. 267, Reiv. 1).
Una región de GDF15 unida a una región de Fc a través de un enlazador	Polipéptido conjugado a través de un enlazador peptídico de entre 4 a seis aminoácidos. En algunas realizaciones, el enlazador es un enlazador no escindible (por ejemplo, un enlazador 3x (4Gly-Ser)). (Página 2, Párr. [0025]). Fusión entre le polipéptido GDF15 y una región Fc de inmunoglobulina (Página 16, Párr. [0206 - 207]).	Un polipéptido GDF15 y una secuencia Fc cargada negativamente que comprende dos mutaciones de lisina a aspartato. (Col. 267, Reiv. 1). Polipéptido GDF15 unido a una región Fc a través de un conector (Col. 267, Reiv. 5).
La región de GDF15 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y	La región de GDF15 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30 y (Figura 6).	El polipéptido GDF15 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, 14 o una variante de estas (Col. 267, Reiv. 1).
al menos una mutación, en donde al menos una de las mutaciones es de aspartato en la posición 5.	GDF15 de SEQ ID NO: 30 comprende la mutación D5T (Figura 6).	Variante de GDF15 (H6D) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38, o una variante GDF15 (N3Q) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 (Col. 267, Reiv. 1).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un polipéptido GDF15 N - glicosilado mutado caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, la cual presenta 99% de identidad y 100% de cobertura con respecto a la SEQ ID NO: 6 reclamada en la

Oficio N° 376 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012563

presente solicitud (Alineamiento 1). Dicho polipéptido comprende la mutación D5T (Figura 6).

Por otro lado, D1 contempla moléculas de fusión entre el polipéptido GDF15 conjugado con albumina mediante un enlazador. Ejemplos de enlazadores adecuados incluyen enlazadores peptídicos, por ejemplo, con una longitud de entre cuatro a seis aminoácidos. En algunas realizaciones, el enlazador es un enlazador no escindible (por ejemplo, un enlazador 3x(4Gly-Ser)). En otras realizaciones, el enlazador es un enlazador escindible, y en realizaciones adicionales el enlazador escindible puede escindirse mediante una proteasa (por ejemplo, un enlazador escindible con Factor Xa 2x(4Gly-Ser) (Página 2, Párr. [0025]).

Además, D1 menciona en ciertas realizaciones, que el extremo amino o carboxilo terminal de una secuencia polipeptídica GDF15 de la presente divulgación, puede fusionarse con una región Fc de inmunoglobulina (por ejemplo, Fc humana) para formar un conjugado de fusión (o molécula de fusión) (Página 16, Párr. [0206 - 207]).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SOLICITUD_S6      ARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQ      60
D1_S30            ARNGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQ      60
                  *****

SOLICITUD_S6      IKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVS LQTYDDLLAKDCHCI      112
D1_S30            IKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVS LQTYDDLLAKDCHCI      112
                  *****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#

```
1: SOLICITUD_S6    100.00    99.11
2: D1_S30          99.11    100.00
```

Alineamiento 1. Alineamiento entre la secuencia de aminoácidos que caracteriza la región GDF15 mutada de SEQ ID NO: 30 divulgado en D1, y la secuencia de aminoácidos que caracteriza la región GDF15 de SEQ ID NO: 6 reclamado en la presente solicitud.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la proteína de fusión que comprende una región GDF15 divulgada en D1, consiste en que la mencionada anterioridad no divulga una modalidad específica que contemple una proteína de fusión caracterizada por una región de GDF15 unida a región Fc de una inmunoglobulina a través de un enlazador.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una proteína de fusión que comprende una región de GDF15 unida a una región de Fc a través de un enlazador proporcione un producto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la reivindicación independiente, no definen una proteína de fusión en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir mencionando los siguientes aspectos: (i) la mutación específica que se realiza en la región GDF15 (Δ3, N3Q, N3D, D5E, Δ37D5E o N3Q/D5E) o la secuencia de aminoácidos específica (SEQ ID NO: 13 a 18) que comprende dicha mutación; y (ii) la secuencia de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza la región Fc que está unida a la región de GDF15 a través de un enlazador. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Oficio N° 376 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012563

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la proteína de fusión que comprende una región GDF15 conocida en D1 con el fin de proporcionar una proteína de fusión alternativa?

Sin embargo, el documento D2 ya divulgaba las metodologías para producir una proteína de fusión que comprende una muteína de GDF15 unida a través de un conector a una región Fc. Dichas moléculas pueden diseñarse y/o producirse utilizando metodologías de biología molecular estándar ampliamente conocidas por la persona normalmente versada en la materia. En particular, una secuencia de ácido nucleico que codifica una forma mutante de los polipéptidos GDF15 y los constructos de la invención, pueden aislarse y/o amplificarse a partir de ADN genómico, o ADNc usando cebadores de oligonucleótidos apropiados. Los cebadores pueden diseñarse basándose en las secuencias nucleicas y de aminoácidos proporcionadas en el presente documento de acuerdo con técnicas de amplificación (RT)-PCR estándar. El ácido nucleico del polipéptido mutante GDF15 amplificado puede luego clonarse en un vector adecuado y caracterizarse mediante análisis de secuencia de ADN. Los oligonucleótidos para usar como sondas para aislar o amplificar todo o una parte de una forma mutante de los polipéptidos GDF15 y los constructos de la invención, pueden diseñarse y generarse usando técnicas sintéticas estándar, por ejemplo, un aparato de síntesis de ADN automatizado, o pueden aislarse de una secuencia de ADN más larga (Col. 68, líneas 50 a 67 – Col. 69, líneas 1 a 6).

Por otro lado, D2 divulga en realizaciones particulares una proteína de fusión que comprende: (a) un polipéptido GDF15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, 14 o una variante de esta, donde la variante es una variante de GDF15 (H6D) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38, o una variante GDF15 (N3Q) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42; y (b) una secuencia de Fc cargada negativamente que comprende dos mutaciones de lisina a aspartato. La secuencia Fc comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 19, 23, 86, 91, 100, 108, 111 y 115. El polipéptido GDF15 está unido a una región Fc a través de un conector (Col. 267, Reiv.1 a 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para producir una proteína de fusión GDF15-Fc del D2 y el polipéptido GDF15 N - glicosilado mutado caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 17 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20140213511	1 a 17	Nivel inventivo
D2	US9714276	1 a 17	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de

Oficio N° 376 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012563

notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 376 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012563

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0012563		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/026369		8 de abril de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
09/04/2018				X					
Solicitante									
AMGEN INC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	18	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 17
Palabras clave utilizadas	Growth differentiation factor 15 OR GDF15, fusion proteins, GDF15-Fc fusion, GDF15 region, fused to an Fc region, reduce food intake and body weight.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 38/00, C07K 14/475, A61K 38/18

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	CO NC2017/0000614	25/01/2017	-	-	A
	CO NC2017/0003487	10/04/2017	-	-	A
	CO NC2018/0012096	08/11/2018	-	-	A
	CO16050046	26/02/2016	-	-	A
	CO NC2020/0012403	01/10/2020	-	-	A
ISA/EPO	US2014213511	31/07/2014	1 a 170 /SEQ ID NO: 6	(Página 2, Párr. [0025]). (Página 16, Párr. [0206 - 0207]) (Figura 6), SEQ ID NO: 30.	Y
	WO2014120619	07/08/2014	-	-	A
	US9714276	25/07/2017	1 a 17	(Col. 68, líneas 50 a 67 – Col. 69, líneas 1 a 6). (Col. 267, Reiv. 1 a 5).	Y
Patbase	US2014378665	25/12/2014	-	-	A
	US2016168213	16/06/2016	-	-	A
	WO16069925	06/05/2016	-	-	A
	WO17109706	29/06/2017	-	-	A
	US2017327560	16/11/2017	-	-	A

(²) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.



Oficio N° 376 de 7 de enero de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012563

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 13/12/2021	