

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0012403

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “PROTEÍNA DE FUSIÓN
RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UN POLIPÉPTIDO GDF15”**

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2020/000154

**RESPUESTA AL OFICIO No. 18412, NOTIFICADO EL 15 DE NOVIEMBRE DE
2022**
(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 materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio modificado voluntariamente el 12 de abril de 2021. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se modificaron las Reivindicaciones 1 y 2 para definir en el preámbulo que se reclama “una proteína de fusión de un polipéptido GDF15 y una región Fc”, lo cual encuentra sustento en las páginas 7 y 16 del Capítulo Descriptivo;
- se modificó la Reivindicación 3 para indicar que el homodímero está formado por dos unidades de la misma proteína de fusión, lo cual tiene respaldo en las páginas 2, 3 y 16 del Capítulo Descriptivo;

- se modificó la Reivindicación 5 para hacer referencia a un método para elaborar una proteína de fusión, lo que encuentra soporte en las páginas 3, 6 y 10 del Capítulo Descriptivo.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una limitación de la materia inicialmente reivindicada.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

*“PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UN POLIPÉPTIDO
GDF15”.*

b- En respuesta a este punto, me permito señalar que, aceptando la gentil sugerencia del Despacho, el título fue modificado.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 2 no son claras, ya que hacen referencia a un compuesto, pero de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, dicho compuesto es una proteína de fusión que comprende el péptido GDF15. El Despacho sugiere modificar el preámbulo de las reivindicaciones para hacer referencia a esta proteína;
- la Reivindicación 3 no es clara, toda vez que menciona un homodímero que comprende dos compuestos, cuando debería indicar que está formado por dos unidades de un mismo compuesto;
- la Reivindicación 5 no es clara, porque no define un producto por el método de obtención. El Despacho sugiere incluir el término “método” en el preámbulo y definir las características técnicas esenciales del método divulgadas en el Capítulo Descriptivo.

b- i) En respuesta a estas objeciones, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto de este memorial. En particular, y solamente con el objetivo de

facilitar el trámite de la presente solicitud, se modificó el Capítulo Reivindicatorio de tal forma que la Reivindicación 1 ahora está dirigida a reclamar “*Una proteína de fusión de un polipéptido GDF15 y una región Fc, en la que la proteína de fusión que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2*”, así mismo, todas las sugerencias del Despacho fueron tenidas en cuenta de forma que la Reivindicación 3 ahora reclama un homodímero que comprende dos unidades de la misma proteína de fusión y la Reivindicación 5 está dirigida a un método para elaborar una proteína de fusión. Por lo anterior considero completamente superadas las objeciones relacionadas con claridad y suficiencia.

De esta manera, la materia reclamada corresponde a una generalización bastante razonable y restrictiva de la materia ejemplificada en el Capítulo Descriptivo, de tal forma que el alcance y límites de la protección reclamada en las reivindicaciones, contrario a presentar una excesiva complejidad para determinar la extensión del objeto que se busca proteger, resulta completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia.

ii) Así las cosas, en vista de las modificaciones realizadas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, toda vez que la persona medianamente versada en la materia puede comprender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

4. a- El Despacho solicita el listado de secuencias en el formato ST. 25.

b- En respuesta a esta solicitud, me permito anexar al presente escrito el listado de secuencias en el formato establecido.

5. a- El Despacho afirma que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de la patente US20160120999A1 (D1).

Particularmente, el Despacho señala que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un complejo que comprende un polipéptido GDF15 para tratar desórdenes metabólicos como la obesidad, el cual comprende un primer polipéptido con una secuencia IgG Fc que comprende una secuencia CH3 y un segundo polipéptido con una secuencia IgG Fc que comprende una secuencia CH3, en el que el primer polipéptido se dimeriza con el segundo polipéptido, y en el que el extremo C-terminal del primer polipéptido o el extremo

C-terminal del segundo polipéptido están conjugados con el extremo N-terminal de una muteína de GDF15, donde el complejo de la SEQ ID NO: 63 tiene un 90,26% de identidad con la SEQ ID NO: 2 de la presente solicitud.

Además, el Despacho señala que D1 menciona que el primer polipéptido se dimeriza con el segundo polipéptido a través de uno o dos enlaces disulfuro formados entre las regiones bisagra presentes en las secuencias de Ig Fc en el primer y segundo polipéptido; también D1 divulga una composición farmacéutica que comprende el complejo y excipientes aceptables, un vector que comprende el ADN que codifica el complejo de polipéptidos y métodos para la obtención y purificación del complejo usando células hospederas para su producción. Así mismo, D1 divulga el diseño de variantes del complejo mediante diferentes mutaciones y sustituciones en cada uno de los componentes.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 consiste en la SEQ ID NO: 2. Sin embargo, el Despacho menciona que no hay evidencia de que incluir específicamente la SEQ ID NO: 2 proporcione un efecto técnico diferente al que ya proporcionaba D1, puesto que un complejo que comprende dos polipéptidos que comprenden una secuencia IgG Fc que comprende una secuencia CH3, que se dimerizan y en el que el extremo C-terminal del primer o segundo polipéptido están conjugados con el extremo N-terminal de una muteína de GDF15 y cuya administración en diferentes dosis resulta en la disminución significativa de peso en ratones, ya había sido previsto en dicho documento.

Por lo tanto, el Despacho indica que el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención es: *¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?*

En consecuencia, teniendo en cuenta lo divulgado en D1, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a usar el método para el diseño de nuevos compuestos de D1, para así llegar de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 1.

El Despacho agrega que las Reivindicaciones dependientes 2 a 5 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo al método de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

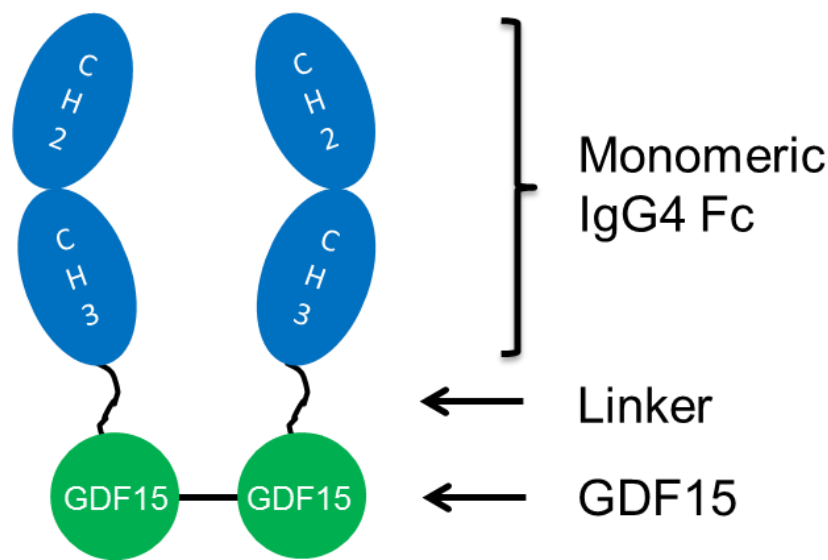
b- i) En respuesta a esta objeción, me permito reiterar en primer lugar que el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado drásticamente, y la nueva Reivindicación 1 ahora está dirigida a “una proteína de fusión de un polipéptido

GDF15 y una región Fc, en la que la proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2”.

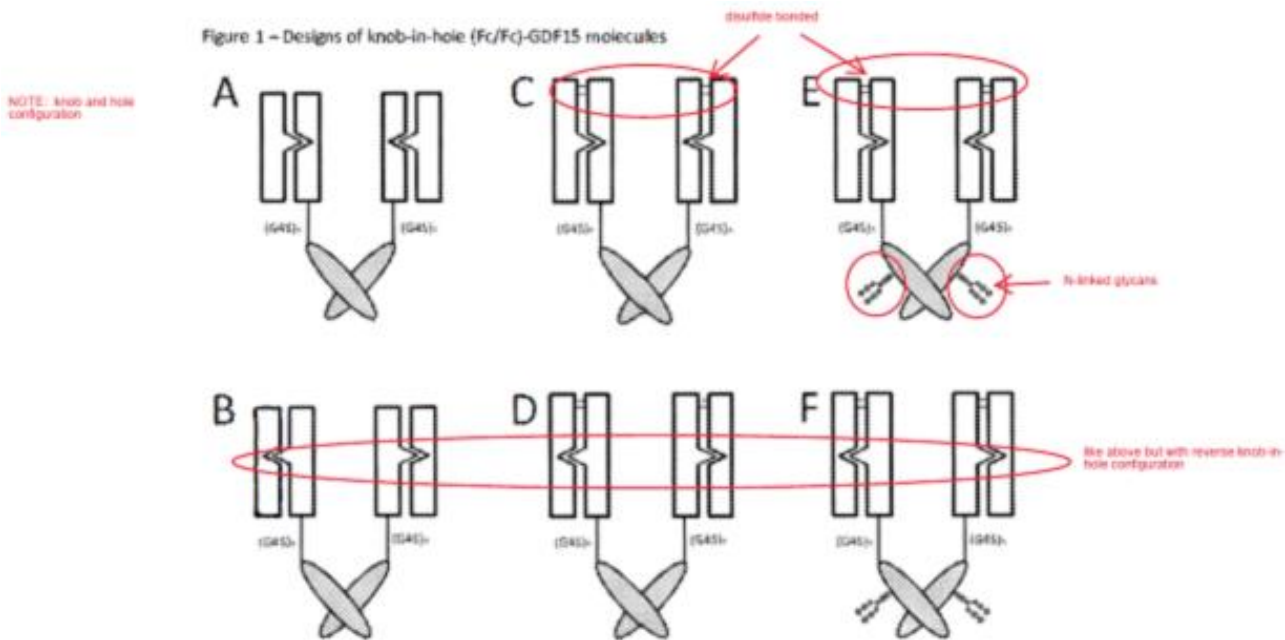
ii) Ahora bien, así como lo realiza el Despacho, tomaré a D1 como el documento más cercano a la materia reclamada de la Reivindicación 1. D1 está dirigido a un complejo que comprende un polipéptido GDF15, del cual se proporcionan métodos para tratar individuos con un trastorno del metabolismo, tal como un trastorno del metabolismo de la glucosa y/o un trastorno del peso corporal, y composiciones asociadas con los mismos.

Sin embargo, existen marcadas diferencias estructurales entre la SEQ ID NO: 2 de la presente solicitud y la estructura general de los compuestos GDF15 de D1, lo que conduce a una identidad de secuencia baja. Como se muestra a continuación, las diferencias estructurales de los compuestos no son simples adiciones, eliminaciones y/o sustituciones conservadoras:

Homodímero de SEQ ID NO:2 (imagen tomada del folleto del investigador optimizado GDF15 de Lilly):



Heterodímeros de D1 (imagen tomada del propio D1):



Como es fácilmente evidente a partir de las figuras anteriores, hay una serie de diferencias clave entre el homodímero de SEQ ID NO: 2 frente a los heterodímeros de D1. En primer lugar, y como se indicó anteriormente, el polipéptido GDF15 reivindicado es un homodímero, donde tales compuestos tienen monómeros con regiones IgG4 Fc idénticas, enlazadores rígidos (es decir, una secuencia enlazadora (AP)₁₀ entre la porción IgG4 Fc y la porción GDF15) y GDF15. Por el contrario, y por la naturaleza de ser un heterodímero, los compuestos GDF15 de D1 necesariamente tienen monómeros distintos para lograr la configuración de botón en el orificio, de modo que la región de "botón" o "protuberancia" de un monómero IgG1 Fc puede formar un par con su región de "agujero" o "cavidad" de otro monómero IgG1 Fc.

Adicionalmente, el enlazador del compuesto GDF15 reivindicado es rígido. Por el contrario, los enlazadores de D1 son flexibles (es decir, un enlazador (G4S)_n). También, el polipéptido GDF15 reivindicado incluye glicosilación ligada a N en el dominio CH2 de Fc de IgG4 en Asn65. Por el contrario, y como se muestra claramente en la figura anterior de D1, la glicosilación similar a N está en el propio GDF15, no en la región Fc de IgG1 (véanse también los párrafos [0017] a [0024] de D1).

Las amplias diferencias estructurales, especialmente los enlazadores flexibles en D1 en comparación con el enlazador rígido reivindicado, conducen también a diferencias funcionales. En particular, me permito llamar la atención del Despacho sobre el Ejemplo 7 de la presente solicitud de patente, que muestra el efecto superior de los enlazadores rígidos

reivindicados sobre el enlazador flexible de D1 en la estabilidad química y física. En conclusión, las diferencias estructurales observadas entre el compuesto GDF15 reivindicado y D1 conducen también a diferencias funcionales.

Por todo lo anterior, me permito manifestar que no es claro el análisis de nivel inventivo realizado por el Despacho, ya que no existe una razón evidente para que una persona medianamente versada en la materia se sienta motivada a usar el método para el diseño de nuevos compuestos de D1, o específicamente para desarrollar una proteína de fusión de un polipéptido GDF15 y una región Fc, en la que la proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 como la de la presente invención. En otras palabras, no hay enseñanzas o sugerencias explícitas en D1 que motiven a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar la materia aquí reclamada. En vista de lo anterior, los polipéptidos GDF15 reivindicados no son simplemente alternativas y por lo mismo son necesariamente nuevos e inventivos.

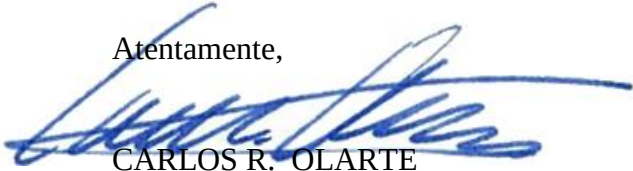
Consecuentemente, resulta evidente que, en el presente caso, y partiendo del documento citado por el Despacho, una persona medianamente versada en la materia no podría llegar a la proteína de fusión específica de una manera obvia ni razonable y por lo mismo, no podría predecir sus efectos particulares obviamente.

iii) Así las cosas, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la presente invención no habría podido ser dilucidada ni prevista a partir de la información aportada por el documento citado. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el compuesto aquí reclamado y, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

6. En este punto, deseo destacar que las Oficinas de Patentes de Australia, Estados Unidos, Europa, Japón y Taiwán, han otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud. Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

7. Finalmente, 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;
- Listado de secuencias ST.25;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.