

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5019 de 27 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012403

Señores
ELI LILLY AND COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UN POLIPÉPTIDO GDF15”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/024756

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 29 de marzo de 2019.

PRIORIDAD: US 62/653,759 6 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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 2 de febrero de 2023 bajo el número NC2020/0012403, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de compuestos de GDF15 biológicamente activos con un tiempo de acción prolongado que pueda usarse en el tratamiento para inducir la pérdida de peso y para tratar la T2D, dislipidemia, NASH y/u obesidad. Un compuesto terapéuticamente deseable agonizaría el receptor GFRAL y proporcionaría propiedades ventajosas como la estabilidad *in vivo* durante un período prolongado de tiempo en el rango terapéutico para permitir un nivel estable de fármaco en el torrente sanguíneo con una dosis semanal para lograr el efecto terapéutico deseado.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una proteína de fusión de un polipéptido GDF15 y una región Fc, en donde la proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0012403 presentado el 2 de febrero de 2023.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el

Oficio N° 5019 de 27 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012403

objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0012403 el 2 de febrero de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: “PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UN POLIPÉPTIDO GDF15”.

4.2. Listado de secuencias

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesarios presentar las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias” de acuerdo con el estándar ST. 25, para dar cumplimiento a lo establecido.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 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
D2	WO2015017710A1	“Growth differentiation factor 15 (GDF-15) constructs”	5 de febrero de 2015
D3	US20170327560A1	“Gdf15 fusion proteins and uses thereof”	16 de noviembre de 2017

D2¹ divulga un constructo que comprende un polipéptido GDF15 que es usado 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 (Abstract).

D3² divulga una proteína de fusión que comprende un polipéptido GDF15, una proteína de extensión de vida media y un enlazador rígido (AP) 10 (Abstract, Reiv. 1, Parr. [0229]).

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.

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/4e/90/ff/9f2f262c944e13/WO2015017710A1.pdf>
²<https://patentimages.storage.googleapis.com/d9/44/f3/4028b20402b4d2/US20170327560A1.pdf>
Página 2 de 12

Oficio N° 5019 de 27 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012403

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 (Radicado N° NC2020/0012403 del 2 de febrero de 2023) se refiere a: “*Un compuesto que comprende SEQ ID NO:2 (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D3
Una proteína de fusión de un polipéptido GDF15 y una región Fc, en donde la proteína de fusión comprende	Una proteína de fusión de un polipéptido GDF15 y una región Fc, en donde la proteína de fusión comprende (Reivs. 1 a 7).	Una proteína de fusión que comprende un polipéptido GDF15 y un enlazador (AP)n específicamente (AP)10 (Reivs.1 a 12, tablas. 2 y 64).
una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2	Una región Fc que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo consiste de la SEQ ID NO: 16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 y 302 (Reivs. 1 y 2). Donde las SEQ ID NO: 16 y 22 de D2 tienen un 92,06% y 92,52% de identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (alineamiento 1). Así mismo, la región del polipéptido GDF15 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 y 55. (Reiv. 3). Donde a partir del aminoácido 242 de la SEQ ID NO: 2 de la solicitud presenta una identidad del 100% con la SEQ ID NO: 4 de D2 (alineamiento 2).	Donde la proteína de fusión comprende un polipéptido GDF15 que comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 6, 7, 8, 9, 10 y 11 (Reivs. 1 a 4). Donde a partir del aminoácido 242 de la SEQ ID NO: 2 de la solicitud presenta una identidad del 100% con la SEQ ID NO: 6 de D3 (alineamiento 3).

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida la reivindicación 1, ya que divulga una proteína de fusión que comprende una región polipéptido GDF15 y un región de dominio Fc, donde la región de polipéptido GDF15 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 y 55 y el dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 y 302 (Reivs. 1 a 3). Donde la región de dominio Fc y el polipéptido GDF15 están ligados entre sí, y donde las SEQ ID NO: 16 y 22 de D2 tienen un 92,06% y 92,52% de identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (alineamiento 1), en tanto, la SEQ ID NO: 4 de D2 presenta una identidad del 100% con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud a partir del aminoácido 242 (alineamiento 2). Además, divulga homodímeros conformados por dos proteínas de fusión que van unidas entre sí mediante enlace disulfuro entre las regiones del polipéptido GDF15, composiciones farmacéuticas que los comprende, así



Oficio N° 5019 de 27 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012403

como el método para elaboración de estos (Págs. 28 a 39, 204 a 209, ejemplo 1). Donde la administración de los constructos GDF15 vía subcutánea genera reducción de peso, de los niveles de glucosa, insulina, colesterol y triglicéridos (ejemplo 5, figs. 54 a 59).

```
Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQIDN02_solicitud      100.00   92.06   92.52
2: WO_2015_017710_A1_16   92.06   100.00   97.22
3: WO_2015_017710_A1_22   92.52   97.22   100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQIDN02_solicitud      --EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK 58
WO_2015_017710_A1_16    APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK 60
WO_2015_017710_A1_22    APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK 60
* *****:*****:*****

SEQIDN02_solicitud      PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY 118
WO_2015_017710_A1_16    PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV 120
WO_2015_017710_A1_22    PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ 120
*****:*****:*****

SEQIDN02_solicitud      LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEHESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFQL 178
WO_2015_017710_A1_16    LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEHESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF 180
WO_2015_017710_A1_22    LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEHESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF 180
*****:*****:*****

SEQIDN02_solicitud      TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG----- 238
WO_2015_017710_A1_16    TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG----- 216
WO_2015_017710_A1_22    TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG----- 216
*****:*****:*****

SEQIDN02_solicitud      GGGGGDHCPGPRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPEVQVTCIGACPSQFRAAMHA 298
WO_2015_017710_A1_16    ----- 216
WO_2015_017710_A1_22    ----- 216

SEQIDN02_solicitud      QIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLQKTDGTGVSQTYYDQLAKDCHCI 351
WO_2015_017710_A1_16    ----- 216
WO_2015_017710_A1_22    ----- 216
```

Alineamiento 1. Entre las SEQ ID NO: 16 y 22 de D2 y la SEQ ID NO: 2 de la solicitud

```
Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQIDN02_solicitud      100.00   50.92
2: WO_2015_017710_A1_4    50.92   100.00
```



Ref. Expediente N° NC2020/0012403

SEQIDN02_solicitud	EAGGSPVFLFPKPKDLMISRTPEVTWVDVSQDEPVEVFNNYVDGVHNAKTTPKR		60
WO_2015_017710_A1_4	-----MPQGEL----- *: *: :		6
SEQIDN02_solicitud	EEQNSTYRVSVLTVLHQDLNGKEYK--CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGPPEPVYT		118
WO_2015_017710_A1_4	---RTVNGSQMLLVLLVLSWLPHGGALSLAESRASPPGPSLHSED-----SRF-- :. . : *.: * *. . : *. . : *		53
SEQIDN02_solicitud	LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPDSIAVENESNGQP---E- -NNYKTTPPVLSDSGSFQ		173
WO_2015_017710_A1_4	----RELKRYED---LLT---RLRANQSWSNTDLPAPAVRIITPEVRLGSGGHIL *: *. . : *.: * *. : * * * *: :		102
SEQIDN02_solicitud	LESR-----L-----TVDKSRWGEGNVFSCSV--MHEALTHNHYY---		204
WO_2015_017710_A1_4	LRIIRAALPEGLPEASRLHRAFLRLSPTASRSWDVTRPLRRQLSLARPQAPALHLRLSP *, * *: . : *: : *** :		162
SEQIDN02_solicitud	-TQKSLSLSLGGGGAPAPAPAPAPAPAPAPAPAGGGGDHCPLGPGRCRLHTVRASL		263
WO_2015_017710_A1_4	PSQSDQ-LLAESSAARPLELHRP-QAARGRRRARANGDHCPLGPGRCRLHTVRASL :*. . * **** * * * *****		220
SEQIDN02_solicitud	EDLGNADWVLSPREVQVMTCIGACPSQFRAANHQAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN		323
WO_2015_017710_A1_4	EDLGNADWVLSPREVQVMTCIGACPSQFRAANHQAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYN *****		280
SEQIDN02_solicitud	PMVLIQTDTGSVSLQTYDDLAKDCHCI	351	
WO_2015_017710_A1_4	PMVLIQTDTGSVSLQTYDDLAKDCHCI *****	308	

Oficio N° 5019 de 27 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012403

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

US_2017_0327560_A1_6      ----- 0
WO_2019_195091_2      EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNNIVDGVVHNAKTKPR 60

US_2017_0327560_A1_6      ----- 0
WO_2019_195091_2      EEQFNSTYRVVSVLTVHLQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTL 120

US_2017_0327560_A1_6      ----- 0
WO_2019_195091_2      PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFQLSRLTV 180

US_2017_0327560_A1_6      -----A 1
WO_2019_195091_2      DKSRWQEGNIVFSCSVMHREALHNIHYTKSLSLSGGGGAPAPAPAPAPAPAPAPAPGG 240
                          *

US_2017_0327560_A1_6      RINGDHCPLGPGRCCLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQI 61
WO_2019_195091_2      GGGDHCPLGPGRCCLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQI 300
                          *****

US_2017_0327560_A1_6      KTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLSQTYDILLAKDCHCI 112
WO_2019_195091_2      KTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLSQTYDILLAKDCHCI 351
                          *****
```

Alineamiento 3. Entre las SEQ ID NO: 6 de D3 y la SEQ ID NO: 2 de la solicitud

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un enlazador AP10 como el divulgado en D3 en la proteína de fusión de D2 para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2015017710A1	1 a 5	Nivel inventivo
D3	US20170327560A1	1 a 5	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones por claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “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;” (...)

Oficio N° 5019 de 27 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012403

(...) “- 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”.

Se aclara que el capítulo del escrito radicado bajo número NC2020/0012403 el 2 de febrero de 2023 permite superar las objeciones por falta de claridad de las reivindicaciones.

Argumentos frente a las objeciones por el listado de secuencias

El solicitante argumenta que “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”.

Se aclara que el listado de secuencias debe presentarse aparte del capítulo descriptivo bajo el formato ST.25, pero el listado adjunto en el radicado N° NC2020/0012403 del 2 de febrero de 2023 no se encuentra ajustado conforme al formato ST.25 con sus respectivos códigos.

Argumentos frente a las objeciones por nivel inventivo

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

Oficio N° 5019 de 27 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012403

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" (...)

(...) "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." (...)

(...) "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.

Página 8 de 12



Oficio N° 5019 de 27 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012403

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”.

Se aclara que al capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0012403 del 2 de febrero de 2023 se le trasladaron los documentos D2 y D3 como se indica en el numeral 6.1 del presente Oficio, encontrando que a la luz de las enseñanzas de los mismos la materia reclamada carece de nivel inventivo. De esta forma, D2 ya divulga una proteína de fusión que comprende una región de polipéptido GDF15 y un región de dominio Fc, donde la región de polipéptido GDF15 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 y 55 y el dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 y 302 (Reivs. 1 a 3). Donde la región de dominio Fc y el polipéptido GDF15 están ligados entre sí, y donde las SEQ ID NO: 16 y 22 de D2 tienen un 92,06% y 92,52% de identidad con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud (alineamiento 1), en tanto, la SEQ ID NO: 4 de D2 presenta una identidad del 100% con la SEQ ID NO; 2 de la solicitud a partir del aminoácido 242 (alineamiento 2).

De esta forma, la única diferencia estaría dada por la SEQ ID NO: 2, pero la misma no proporciona algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2,

Oficio N° 5019 de 27 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012403

puesto que una proteína de fusión que comprende una región polipéptido GDF15 y una región de dominio Fc, donde la región de polipéptido GDF15 se dimeriza para formar homodímeros cuyos monómeros se encuentran unidos entre sí mediante enlace disulfuro entre las regiones del polipéptido GDF15 y cuya administración en diferentes dosis resulta en la disminución significativa de peso en monos, ya había sido prevista en dicho documento (Reivs. 1 a 3, Págs. 28 a 39, ejemplo 5, figs. 54 a 59).

Adicionalmente, el solicitante indica en los argumentos que la diferencia estructural de la proteína de fusión de la solicitud estaría dada por la presencia de un enlace rígido tipo (AP)10, sin embargo, debe mencionarse que el documento D3 ya sugiere la inclusión de enlazadores rígidos como AP10 en una proteína de fusión que comprende GDF15 y una proteína que extiende la vida media (Reivs. 1 a 12). Donde, las proteínas de fusión GDF15 que contienen el enlazador (AP)10 no tienen agregación (Tabla 1). Además, D3 divulga que los enlazadores (AP) son más estables (Tabla 64, Párr. [0229]) y que las proteínas de fusión que comprenden el enlazador AS(AP)10GT tienen una mayor eficacia *in vivo* medida como porcentaje de disminución de ingesta de alimento en ratones (tabla 2). Por lo que, una persona normalmente versada en la materia se vería motivada a incluir un enlazador rígido (AP)10 de D3 en la proteína de fusión de D2 para llegar de manera evidente a la materia reclamada, por lo que la solicitud carece de nivel inventivo.

Finalmente, se debe mencionar que cada oficina es independiente en el momento de tomar una decisión frente a una solicitud de patente y no incide en la misma el hecho de que la materia ya se encuentra concedida en otras oficinas.

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 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° 5019 de 27 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012403

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0012403		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/024756		29 de marzo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
06/04/2018				X					
Solicitante									
ELI LILLY AND COMPANY									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 5					
Palabras clave utilizadas				Fusion protein, SEQ ID NO: 2, homodimer, GDF15, Fc, MIC-1, , molecule, polypeptide, pharmaceutical composition, disulfide bond, obesity treatment, mammalian cell.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: A61K 47/00, A61P 3/04, A61P 3/06, A61P 3/10, C07K 14/475, C07K 14/495					
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	NC2017/0000614	25/01/2017	-	-			A		
	NC2017/0003487	10/04/2017	-	-			A		
ISA/ EPO/ LENS/ PATBASE	US20160120999A1	04/05/2016	-	-			A		
ISA/ EPO	WO2017109706A1	29/06/2017	-	-			A		
	Xiong, Y., et al.	18/10/2017	-	-			A		
LENS/ PATBASE	US20140193427A1	09/07/2014	-	-			A		
PATBASE	WO16069925A1	06/05/2016	-	-			A		
	US20160083465A1	23/03/2016	-	-			A		
	KR20140125803	28/10/2014	-	-			A		
	WO2017109706A1	28/06/2017	-	-			A		
	EP3212226A1	05/09/2017	-	-			A		
	US2016031960AA	04/02/2016	-	-			A		
	US2015307575AA	29/10/2015	-	-			A		
	US2016168213AA	16/06/2016	-	-			A		
	US2014193427AA	10/07/2014	-	-			A		
	WO15077540A3	19/11/2015	-	-			A		
	US2014378665AA	25/12/2014	-	-			A		



Oficio N° 5019 de 27 de marzo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012403

	US2016289298AA	06/10/2016	-	-	A
	WO17189724A1	02/11/2017	-	-	A
	US2015307575AA	29/10/2015	-	-	A
	WO14120619A3	29/05/2014	-	-	A
	US2016030585AA	04/02/2015	-	-	A
	US2011262393AA	20/05/2010	-	-	A
	US2017290885AA	12/10/2017	-	-	A
	KR101727506B1	04/05/2017	-	-	A
	US2011300548AA	08/12/2011	-	-	A
	WO13012648A1	24/01/2013	-	-	A
	WO16102580A1	30/06/2016	-	-	A
SCIENCE DIRECT	O'Rahilly S.	05/12/2017	-	-	A
	Wang, L., et al.	09/2017	-	-	A
GOOGLE PATENTS/ PATBASE	US2017327560AA	16/11/2017	1 a 5	Abstract, Reivs. 1 a 12, Tablas. 2 y 64, Párr. [0229].	Y
	US2017204149AA	20/07/2017	-	-	A
	WO17013188A1	26/01/2017	-	-	A
GOOGLE PATENTS	WO2015017710A1	05/02/2015	1 a 5	Abstratc, Reivs. 1 a 3, ejemplo 5, figs. 54 a 59, Págs. 28 a 39, y 204 a 209	Y
	WO2014049087A1	03/04/2014	-	-	A
	CN105073133A	18/11/2015	-	-	A
	WO2013012648A1	24/01/2013	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. O'Rahilly S. (2017). GDF15-From Biomarker to Allostatic Hormone. <i>Cell metabolism</i>, 26(6), 807–808. Wang, L., et al. (2017). Growth differentiation factor 15 promotes cell viability, invasion, migration, and angiogenesis in human liver carcinoma cell line HepG2. <i>Clinics and research in hepatology and gastroenterology</i>, 41(4), 408–414. Xiong, Y., et al. (2017). Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: Evidence from mice to monkeys. <i>Science translational medicine</i>, 9(412), eaan8732.					
(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. “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. “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. “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: (16/03/2023)					

