

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. 5019, NOTIFICADO EL 28 DE MARZO DE 2023

(SEGUNDO 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. a- El Despacho solicita presentar el listado de secuencias en forma separada del Capítulo Descriptivo, bajo el título: “*Listado de secuencias*” de acuerdo con el estándar ST. 25.

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

2. a- El Despacho afirma que las Reivindicaciones 1 a 5 carecen de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2015/017710 (D2) y US20170327560 (D3).

El Despacho considera a D2 como el arte previo más cercano a la invención definida la Reivindicación 1, ya que divulga una proteína de fusión que comprende una región polipéptido GDF15 y una 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 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).

El Despacho afirma que la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 1 y la proteína de fusión divulgada en D2, consiste en que se trata de la SEQ ID NO: 2. Sin embargo, el Despacho considera que no hay evidencia de que el incluir específicamente la SEQ ID NO: 2 proporcione una proteína de fusión con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que una proteína de fusión que comprende una región polipéptido GDF15 y un 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 ratones, ya había sido prevista en dicho documento (Reivs. 1 a 3, Págs. 28 a 39, Ejemplo 5, Figs. 54 a 59).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: “¿Cómo modificar la proteína de fusión conocida en D2 con el fin de proporcionar otra proteína alternativa?”.

Sin embargo, el incluir un enlazador rígido en una proteína de fusión de GDF15 ya está divulgado en D3, que se refiere a proteínas de fusión que comprenden un polipéptido de GDF15 unido a una proteína que extiende la vida media mediante un enlazador que puede ser flexible o rígido (Reivs. 1 a 12, Tablas. 2 y 64). En una modalidad particular, el enlazador es (AP)10, el cual muestra como efecto que las proteínas de fusión GDF15 que lo comprenden no tengan agregación y estos enlaces tienen una mayor estabilidad (tablas 1 y 64, Párr. [0229]). Además, 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 ratón (tabla 2).

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 también carecen de nivel inventivo.

b- i) En respuesta, me permito resaltar que la presente invención está dirigida a una proteína de fusión de un polipéptido GDF15 y una región Fc, en donde la proteína de fusión comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 (Reivindicación 1 y 2, respectivamente). También está dirigida a un homodímero que comprende dos unidades de la misma proteína de fusión de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde las dos unidades están ligadas a través de al menos un enlace disulfuro intercatenario entre un residuo de cisteína de la primera unidad y un residuo de cisteína de la segunda unidad.

De su parte, D2 está dirigido a proteínas de fusión que comprenden un polipéptido GDF15 o un polipéptido mutante GDF15 y un dominio Fc, en donde el dominio Fc comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en 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 y 281; y el polipéptido GDF15 o el polipéptido mutante de GDF15 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 y 55. Asimismo, D2 divulga que la proteína de fusión puede comprender además un conector polipeptídico seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125 y 128.

Ahora bien, el Despacho señala que la proteína de fusión y el heterodímero reivindicados son obvios a la luz de las SEQ ID NO: 16 y 22 de D2, porque dichas secuencias, supuestamente, tienen una identidad > 90 % con la SEQ ID NO: 2 de la presente invención, y también a la luz de la SEQ ID NO: 4 de D2 que, supuestamente, tiene un 100 % de identidad con SEQ ID NO: 2 desde el aminoácido 242.

Sin embargo, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho puesto que, como se evidencia en el Alineamiento 1 del Oficio No. 5019, las SEQ ID NO: 16 y 22 son similares

a la SEQ ID NO: 2 en una parte de esta secuencia, por lo que la estimación de la identidad entre esas secuencias y la SEQ ID NO: 2 considera solo una fracción de la proteína de fusión reivindicada (desde el aminoácido 3 hasta el aminoácido 214). Por lo tanto, la SEQ ID NO: 2 en realidad difiere de las SEQ ID NO: 16 y 22 de D2 en más de 140 aminoácidos. Asimismo, como se evidencia en el Alineamiento 2 del Oficio No. 5019, la SEQ ID NO: 4 no se alinea perfectamente (100%) con la SEQ ID NO: 2 desde el aminoácido 242; por el contrario, dicha secuencia contiene varios aminoácidos que comparten un 50,92% de identidad con SEQ ID NO: 2, debiendo introducir múltiples espacios para realizar el alineamiento.

Adicionalmente, me permito resaltar que D2 divulga múltiples secuencias para regiones Fc y polipéptidos GDF15, sin ninguna sugerencia particular que hubiera motivado a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar específicamente las SEQ ID NO: 22, 16 o 4. De hecho, la mayoría de los ejemplos que aportan alguna información sobre la proteína de fusión/heterodímero en D2, se refieren a la proteína denominada “*HSA-(G4S)4-GDF15: GDF15*”, la cual es un heterodímero que comprende (i) una primera cadena polipeptídica que comprende un polipéptido GDF15 unido a un polipéptido HSA a través de un conector que comprende la SEQ ID NO: 18 que conecta el extremo N del polipéptido GDF15 con el extremo C del polipéptido HSA, y (ii) una segunda cadena polipeptídica que comprende un polipéptido GDF15. Es decir que, D2 revela que el heterodímero comprende: (a) un polipéptido HSA (primer monómero) que comprende la SEQ ID NO: 110, y (b) dos polipéptidos GDF15 que comprenden la SEQ ID NO: 12, y (c) un conector polipeptídico que comprende SEQ ID NO: 18 que une el extremo N-terminal de un polipéptido GDF15 al extremo C-terminal del polipéptido HSA a través de un enlace peptídico. Por lo tanto, contrario a la opinión del Despacho, D2 en realidad sugiere diferentes secuencias de las SEQ ID NO: 16, 22 o 4, convenientemente identificadas por el Despacho para incluirlas en la proteína de fusión/heterodímero.

Ahora bien, en relación con D3, difiero nuevamente de la opinión del Despacho puesto que, la SEQ ID NO: 6 consiste en un polipéptido GDF15, que es mucho más largo incluso que la proteína de fusión de longitud completa de SEQ ID NO: 2. Además, D3 señala que el enlazador es un enlazador flexible o un enlazador estructurado, en cuyo caso, el enlazador estructurado contiene la secuencia (AP)_n o (EAAAK)_n, en donde n es 2 a 20, preferiblemente 4 a 10. Por lo tanto, no está claro cómo D3 motiva a la persona medianamente versada en la materia a obtener una proteína de fusión de SEQ ID NO: 2, donde dicha secuencia no está incluida en D3.

Adicionalmente, D3 proporciona en términos generales las siguientes secuencias conectoras rígidas (llamadas “estructuradas” en D3; véase el párrafo [0011] del mismo):

- (GGGS)_n, en donde n es 2 a 20;
- (AP)_n, en donde n es 2 a 20; y
- (EAAAK)_n, en donde n es 2 a 20.

En contraste, la secuencia conectora en la SEQ ID NO: 2 es G₄(AP)₁₀G₄ como se muestra a continuación subrayado y resaltado en color fucsia (véase el párrafo [0084] del Capítulo Descriptivo):

SEQ ID NO: 2:

EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFQLESRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGAPAP
PAPAPAPAPAPAPAPGGGGGDHCPLGPGRCRLHTVRASLEDLGWADWVLSP
REVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTPAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLAKDCHCI

En donde, la fracción de la secuencia resaltada en azul corresponde a la secuencia monomérica Fc; la fracción de la secuencia resaltada en fucsia corresponde a la secuencia conectora (G₄(AP)₁₀G₄); y la fracción de la secuencia resaltada en verde corresponde a la secuencia polipeptídica GDF15. Por lo tanto, tampoco es claro por qué la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a seleccionar la secuencia enlazadora (AP)₁₀ en lugar de un enlazador flexible o un enlazador (EAAAK)_n o (AP)_n, en donde n es cualquier número entre 2 y 20, que son igualmente sugeridos por D3.

Asimismo, el Ejemplo 7 del Capítulo Descriptivo muestra que el enlazador G₄(AP)₁₀G₄ es particularmente ventajoso incluso en comparación con otro enlazador rígido, por ejemplo, G₄S(AP)₁₀G₄S (véase el párrafo [0086] del Capítulo Descriptivo). Tal como se muestra en la Tabla 9 del Capítulo Descriptivo, la proteína de fusión con el enlazador G₄(AP)₁₀G₄ tiene un menor % de LMW que la proteína de fusión con un enlazador G₄S(AP)₁₀G₄S, en la mayoría de las condiciones, lo que sugiere una mayor estabilidad química de la proteína con su ligador G₄(AP)₁₀G₄.

Finalmente, ninguno de los ejemplos en D3 utiliza una secuencia Fc como un extensor de vida media, por el contrario, todos los ejemplos utilizan albúmina sérica humana (HSA). Por lo tanto, no hay ninguna evidencia de que los enlazadores para HSA sean intercambiables por enlazadores para secuencias Fc.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹. 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***”² (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, no hay ninguna indicación particular en el arte previo citado que motive **obvia e inequívocamente** a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la materia reclamada. Además, e incluso si ese fuera el caso, la persona medianamente versada en la materia no podría haber predicho razonablemente los efectos técnicos específicos de la proteína de fusión reivindicada; por el contrario, dicha persona necesitaría recurrir a una extensa experimentación adicional para llegar a alguna conclusión en particular.

iii) Salta a la vista que, en el momento de la realización del segundo examen de fondo, la SIC no parece haberse regido por lo estipulado en su Guía 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 la proteína aquí reclamada que, como se demostró anteriormente, no existen. 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

¹ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.1

² Superintendencia de industria y comercio de Colombia, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.2

particular, y contrario al análisis de la SIC, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la proteína de la presente invención siguiendo los argumentos expuestos por la SIC, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

El análisis equivocado del Despacho se hace evidente al considerar los alineamientos de secuencia que se basan por completo en una selección de piezas aisladas de la proteína de fusión GDF15 reclamada en D2 y D3 (alinear **separadamente** del enlazador y de GDF15 las secuencias de Fc), en lugar de hacer la comparación con **cada una de las fusiones GDF15 completas** divulgadas en D2 o D3. Es decir, el Despacho no puede simplemente usar cualquier secuencia Fc, cualquier secuencia de enlazador y cualquier secuencia GDF15 tomadas de D2 y D3 para armar la SEQ ID NO: 2 de la presente solicitud como un rompecabezas. Lo que esto lleva a concluir es que el Despacho usó la solicitud como si fuera un mapa para encajar los elementos reclamados a partir del arte previo, en lugar de demostrar cómo el arte previo en sí mismo habría llevado a la persona medianamente versada en la materia a obtener la proteína reclamada. Es más, aún si dicha práctica fuera aceptable, que no lo es, el Despacho no ha mostrado suficiente motivación en el arte previo para explicar por qué una persona medianamente versada en la materia habría seleccionado cada una de dichas piezas aisladas del arte previo para combinarlas de la manera en que se encuentran en la Reivindicación 1. La única motivación existente pareciera ser el hecho de que estas partes simplemente existen en el universo de secuencias Fc, secuencias de enlazadores y secuencias GDF15.

Así, la única manera en que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones de la SIC, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

En este sentido, la SIC no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D2 y D3, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

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 la SIC, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma 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”³ (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 el desarrollo de la proteína aquí reclamada, así como sus propiedades mejoradas, son obvias, 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.

iv) 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 los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar la proteína aquí reclamada y, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

3. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, me permito señalar que las Oficinas de Patentes de Australia, Corea, Estados Unidos, Eurasia, 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

³ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1.

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 concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Despacho en su segundo examen de fondo han sido resueltas. Por consiguiente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y, por lo tanto, 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:

- Listado de secuencias en formato ST.25.