

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

Señores

ELI LILLY AND COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNAS DE FUSIÓN QUE COMPRENDEN UNA VHH DE FIJACIÓN A ALBÚMINA DE SUERO Y CADENAS A Y B DE RELAXINA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/044462

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de julio de 2020.

PRIORIDAD: US 62/880,968 31 de julio de 2019.
US 62/970,005 4 de febrero de 2020.

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 13 de febrero de 2025 bajo el número NC2022/0000656, 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 análogos de RLN de acción prolongada que tengan una t½ mejorada.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un compuesto que comprende una estructura de: VHH-L1-A-L2-B, VHH-L1-B-L2-A, A-L2-B-L1-VHH, o B-L2-A-L1-VHH, en donde VHH se fija a albúmina de suero y comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 11, 12 y 13, en donde A es una cadena A de relaxina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 o una secuencia que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con esta, en donde B es una cadena B de relaxina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 o una secuencia que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con esta, en donde L1 es un primer ligador que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en (GGGGQ)_n (SEQ ID NO: 14), (PGPQ)_n (SEQ ID NO: 17) y (PGPA)_n (SEQ ID NO: 18), y en donde n puede ser de 1 a 10, y en donde L2 es un segundo ligador que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 22, 23 y 67; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 13 de febrero de 2025 bajo el número NC2022/0000656.

Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

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 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° NC2022/0000656 el 13 de febrero de 2025, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "PROTEÍNAS DE FUSIÓN QUE COMPRENDEN UNA VHH DE FIJACIÓN A ALBÚMINA DE SUERO Y CADENAS A Y B DE RELAXINA".

4.2. 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:

La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un compuesto definido por cuatro opciones de fórmulas estructurales en donde las regiones estructurales A o B pueden comprender secuencias con "al menos" 90% de identidad de secuencia con secuencias de referencia incluidas en la reivindicación, pero, la solicitud no ha explorado todas las posibles configuraciones estructurales con las opciones de secuencias contempladas por las fórmulas referidas ya que, por ejemplo, no se evidencia ningún compuesto que comprenda la cadena A SEQ ID NO: 5, ni tampoco, se han explorado todos los posibles compuestos obtenidos al incluir cualquier posible secuencia con hasta 90% identidad con las estructuras de referencia suministradas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los compuestos explorados, esto se logra definiéndolos mediante sus secuencias completas de aminoácidos y eliminando cualquier referencia a regiones estructurales mediante similitud o porcentajes de identidad.

La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un compuesto definido por cuatro opciones de fórmulas estructurales que comprenden múltiples rearrreglos para la región VHH, los enlazadores L1 y L2 y los péptidos A y B, pero, no se evidencia la obtención de todas las combinaciones de secuencias VHH, enlazadores y cadenas A y B incluidas en el alcance de la reivindicación, ya que, por ejemplo, no se exploran enlazadores (GGGGQ)_n en donde n sea diferente a 5 y (PGPQ)_n o (PGPA)_n donde n sea diferente a 8. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los compuestos explorados, esto se logra incluyendo únicamente los arreglos estructurales que han sido abordados en la solicitud y eliminando las opciones de fórmulas que no hayan sido exploradas y las secuencias o tamaños de enlazadores que no hayan sido contemplados de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Lo anterior porque, se refiere a un compuesto definido por cuatro opciones de fórmulas estructurales en donde las regiones estructurales A o B pueden comprender secuencias con al menos 90% de identidad con secuencias de referencia, pero, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para los compuestos con las SEQ ID NO: 24 a 39 (Págs. 34 a 66).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de julio de 2019, 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	WO2017100540	“Relaxin immunoglobulin fusion proteins and methods of use”	15 de junio de 2017
D2	WO2019014360	“Polypeptides that bind complement component c5 or serum albumin and fusion proteins thereof”	17 de enero de 2019

D1¹ divulga proteínas de fusión de inmunoglobulinas y relaxinas útiles para el tratamiento y la prevención de una condición o enfermedad en un sujeto (Pág. 1, Resumen).

D2² divulga polipéptidos diseñados que se unen específicamente al componente C5 del complemento y/o albúmina de suero y proteínas de fusión que comprenden los polipéptidos (Pág. 1, Resumen).

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 (NC2022/0000656 del 13 de febrero de 2025) se refiere a: *“Un compuesto que comprende una estructura de: VHH-L1-A-L2-B, VHH-L1-B-L2-A, A-L2-B-L1-VHH, o B-L2-A-L1-VHH, en donde VHH se fija a albúmina de suero y comprende una secuencia de aminoácidos que se*

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017100540A2/en?q=WO2017100540>

²https://patents.google.com/patent/WO2019014360A1/en?q=WO_2019014360

Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 11, 12 y 13, en donde A es una cadena A de relaxina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 o una secuencia que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con esta, en donde B es una cadena B de relaxina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 o una secuencia que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con esta, en donde L1 es un primer ligador que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en (GGGGQ)*n* (SEQ ID NO: 14), (PGPQ)*n* (SEQ ID NO: 17) y (PGPA)*n* (SEQ ID NO: 18), y en donde *n* puede ser de 1 a 10, y en donde L2 es un segundo ligador que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 22, 23 y 67; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo”. 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
Un compuesto que comprende una estructura de: VHH-L1-A-L2-B, VHH-L1-B-L2-A, A-L2-B-L1-VHH, o B-L2-A-L1-VHH,	Una composición que comprende: (a) un péptido de relaxina que comprende (Pág. 102, Reiv. 1)	Una composición que comprende una proteína de fusión que comprende (Pág. 85, Reiv. 14)
en donde VHH se fija a albúmina de suero y comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 11, 12 y 13,	un dominio variable de un anticuerpo que comprende la SEQ ID NO: 75 (Pág. 102, Reivs. 1, 12 y 15),	Un polipéptido que se une a un componente del complemento C5 humano enlazado de manera directa o a través de un enlazador a un polipéptido que se une a albúmina de suero (Pág. 84, Reiv. 1 y Pág. 85, Reiv. 14) en donde el polipéptido anti-C5 es un dominio VHH SEQ ID NO: 304 (Pág. 78, Tabla 17)
en donde A es una cadena A de relaxina que comprende una secuencia que tiene al menos 90% de identidad con la SEQ ID NO: 5,	en donde la cadena A de relaxina puede tener la SEQ ID NO: 45 y (Pág. 99, Tabla 6)	
en donde B es una cadena B de relaxina que comprende una secuencia que tiene al menos 90% de identidad con la SEQ ID NO: 6, en donde L1 es un primer ligador que comprende una secuencia seleccionada (GGGGQ) <i>n</i> (SEQ ID NO: 14), (PGPQ) <i>n</i> (SEQ ID NO: 17) y (PGPA) <i>n</i> (SEQ ID NO: 18), y en donde <i>n</i> puede ser de 1 a 10, y en donde L2 es un segundo ligador que comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 22, 23 y 67	una cadena B de relaxina SEQ ID NO: 46 conectada por un enlazador a un péptido de cadena A de relaxina, en donde el péptido de relaxina está conectado al amino terminal del dominio variable del anticuerpo mediante un péptido conector que comprende 4 aminoácidos consecutivos de G y S (Pág. 102, Reivs. 1, 12 y 15).	No se menciona

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición que comprende: (a) un péptido de relaxina que comprende una cadena B de relaxina SEQ ID NO: 46 conectada por un enlazador a un péptido de cadena A de relaxina y (b) un dominio variable de un anticuerpo que comprende la SEQ ID NO: 75 y en donde el péptido de relaxina está conectado al amino terminal del dominio variable del anticuerpo mediante un péptido conector que comprende 4 aminoácidos consecutivos de G y S (Pág. 102, Reivs. 1, 12 y 15) y, en donde, la cadena A de relaxina puede tener la SEQ ID NO: 45 (Pág. 99, Tabla 6).

Las secuencias de las cadenas de relaxina B SEQ ID NO: 46 y A SEQ ID NO: 45 del compuesto del documento D1 son 100% idénticas a las respectivas cadena B SEQ ID



Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

NO: 6 y cadena A SEQ ID NO: 5 de la solicitud como se evidencia en los Alineamientos N°1 y N°2.

CLUSTAL 0(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_5	QLYSALANKCCHVGCTKRSLARFC	24
WO_2017100540_45	QLYSALANKCCHVGCTKRSLARFC	24

Alineamiento N° 1: Entre la cadena A de relaxina SEQ ID NO: 45 del documento D1 y la cadena A de relaxina de la solicitud SEQ ID NO: 5.

CLUSTAL 0(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_6	DSWMEEVIKLCGRELVRQAIAICGMSTWS	29
WO_2017100540_46	DSWMEEVIKLCGRELVRQAIAICGMSTWS	29

Alineamiento N° 2: Entre la cadena B de relaxina SEQ ID NO: 46 del documento D1 y la cadena B de relaxina de la solicitud SEQ ID NO: 6.

De manera similar, el enlazador SEQ ID NO: 68 referido en el documento D1 (Pág. 43, Párr. [00103]) comprende con un 100% de identidad el enlazador L2 SEQ ID NO: 67 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 3.

CLUSTAL 0(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2017100540_68	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS	30
SEQ_ID_NO_67	----SGGGSGGGG	- 10

Alineamiento N° 3: Entre el enlazador SEQ ID NO: 68 del documento D1 y el enlazador L2 SEQ ID NO: 67 de la solicitud.

Las diferencias entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consisten en que, el compuesto de la solicitud comprende un dominio variable de anticuerpo VHH con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 10, 11, 12 o 13 y un primer ligador L1 seleccionado de: (GGGGQ)_n (SEQ ID NO: 14), (PGPQ)_n (SEQ ID NO: 17) y (PGPA)_n (SEQ ID NO: 18), y en donde n puede ser de 1 a 10.

No se evidencia un efecto técnico asociado a las diferencias señaladas porque, (i) la reivindicación contempla formatos de compuestos con las fórmulas A-L2-B-L1-VHH, o B-L2-A-L1-VHH, que no coinciden con las secuencias de las proteínas de fusión exploradas en la solicitud SEQ ID NO: 24 a 39 y, (ii) porque, la fórmula estructural contempla péptidos de relaxina con al menos 90% de identidad con las SEQ ID NO: 5 y 6 pero, no se han explorado todas las posibles estructuras dentro del alcance de dicha expresión; por lo anterior, no es posible correlacionar las pruebas técnicas de la descripción que están asociadas a las SEQ ID NO: 24 a 39 con cualquiera de las alternativas estructurales incluidas en la reivindicación 1. En este punto, vale la pena resaltar que, el documento D1 ya presenta resultados con respecto a la vida media en suero de las proteínas de fusión IgG relaxina en donde se evidencian semividas de los compuestos allí divulgados que tienen un promedio de 63,78h a 91h dependiendo de la vía de administración (Figs. 10 y 11 y Pág. 84, Tablas 16 y 17), mientras que, la solicitud determina únicamente la vida media de los compuestos SEQ ID NO: 27 y 30 que tienen un promedio de entre 2.6h a 40.1h (Pág. 52, Tabla 16).

Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar un compuesto alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya menciona como el enlazar nanocuerpos con otras proteínas de relevancia terapéutica logra incrementar la vida media de la proteína de fusión (Pág. 23, Líneas 1 a 6) y, se refiere particularmente a una composición que comprende una proteína de fusión que comprende un polipéptido que se une a un componente del complemento C5 humano enlazado de manera directa o a través de un enlazador a un polipéptido que se une a albúmina de suero (Pág. 84, Reiv. 1 y Pág. 85, Reiv. 14), en donde el polipéptido anti-C5/anti-albúmina comprende un dominio VHH SEQ ID NO: 304 (Pág. 78, Tabla 17), que tiene una identidad del 78.57% con la SEQ ID NO: 10 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 4.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_10      EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRYIDETAVAWFRQAPGKEREFVAGIGGGVDITYY 60
WO_2019014360_A1_304 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRHFSYAMAWFRQAPGQEREFVAGIGWGGDTHY 60
*****
SEQ_ID_NO_10      ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAARPGRPLITSKVADLYPYWGQGT 120
WO_2019014360_A1_304 ADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAARQGQHIYSSMRSDSYDYWGQGT 120
*****
SEQ_ID_NO_10      LVTVSS 126
WO_2019014360_A1_304 LVTVSS 126
*****
```

Alineamiento N° 4: Entre la VHH SEQ ID NO: 304 del documento D2 y la VHH SEQ ID NO: 10 de la solicitud.

Adicionalmente D2, se refiere al proceso general para generar anticuerpos VHH contra la albúmina sérica humana (HSA) mediante una librería de células B de llama previamente inmunizada con HSA, aislar de las células con títulos significativos el ARN que codifica las regiones VHH, clonarlo en fagémidos para generar una librería de fagos que permite la selección de los dominios VHH mediante técnicas estándar y expresar y purificar los dominios VHH de unión a HSA (Pág. 58, Líneas 8 y 9 y Pág. 59, Líneas 1 a 29 y Pág. 60, Líneas 1 a 29 y Pág. 61, Líneas 1 a 29).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia de acuerdo con lo divulgado en el documento D2 estaría motivada a emplear un nanocuerpo anti-HSA, en la proteína de fusión de péptidos de relaxina de la composición del documento D1, para llegar así, al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que las composiciones comprenden una o más sales o vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes (Pág. 49, Párr. [00133]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 12 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
D1	WO2017100540	1 a 12	Nivel inventivo
D2	WO2019014360	1 a 12	Nivel inventivo



Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con relación a la falta de claridad, concisión y sustento de las Reivindicaciones.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por artículo 30 de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: “(...) b- i) *En respuesta a estas objeciones, me permito llamar la atención del Despacho a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como mencioné en el primer punto de este memorial. En particular, y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3, 9, 10, 15 y 18, así como la opción “o una secuencia que tiene al menos 90% de similitud de secuencia con esta” en las nuevas Reivindicaciones 10 y 11 (antiguas Reivindicaciones 14 y 16, respectivamente). Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones correspondientes.*

*ii) Con respecto a la claridad de la Reivindicación 1, me permito señalar que su alcance fue limitado, de manera tal que ahora se especifica que la porción VHH “se fija a albúmina de suero” y comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 11, 12 y 13. Adicionalmente, se limitaron las porciones A y B a la SEQ ID NO: 5 y 6, respectivamente, o una secuencia que tiene al menos 90% de identidad de secuencia con esta.
(...)*

En el presente caso, las variantes comprendidas por el porcentaje de identidad de 90% señalado en la Reivindicación 1 hacen parte del concepto inventivo legítimamente desarrollado por los inventores, por lo que deberían estar cubiertas por la protección conferida por la patente. Excluir estas modalidades de la invención no solamente afectaría de manera injusta y arbitraria el derecho del inventor a obtener protección para la invención reclamada, sino que también facilitaría a un tercero modificar alguno de esos elementos sin infringir el derecho de patente, aprovechándose indebidamente del conocimiento divulgado en la solicitud, lo cual desdibujaría completamente el objetivo del sistema de protección por patente. Por lo anterior, solicito respetuosamente al Despacho reconsiderar las objeciones correspondientes.

iii) En cuanto a la objeción frente a la falta de soporte de la SEQ ID NO: 5, me permito llamar la atención del Despacho sobre los Ejemplos 1 a 14 del Capítulo Descriptivo. En estos ejemplos, se detalla la estructura de diferentes modalidades de la invención, las cuales comprenden una cadena A de relaxina con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 (QLYSALANKCCHVGCTKRSLARFC) completa o sin los primeros cuatro aminoácidos. La actividad biológica de cada una de estas modalidades fue evaluada en ensayos in vitro, demostrando su capacidad de fijación a albumina de suero humano, de Macaca fascicularis, de ratón, de rata, de cerdo, de perro, de vaca y de conejo (véanse Tablas 1 a 14 del Capítulo Descriptivo); así como su potencia frente a receptores RXPF1 y RXPF2 (véase Tabla 15 del Capítulo Descriptivo).

En vista de lo anterior, contrario a lo sugerido por el Despacho, la SEQ ID NO: 5 cuenta con el debido soporte en el Capítulo Descriptivo, por lo que solicito respetuosamente que la objeción correspondiente sea retirada.

iv) Así las cosas, en vista de las modificaciones realizadas y los argumentos presentados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con

Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486.”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que las objeciones por artículo 30 persisten para el actual capítulo reivindicatorio porque, la reivindicación independiente de producto no define el compuesto de una manera clara mediante sus secuencias exactas de aminoácidos y, por tanto, contempla dentro de su alcance múltiples moléculas de estructura indeterminada todas las cuales no evidencian ser funcionales en su actividad terapéutica, resultando en compuestos especulativos; además, todas las moléculas incluidas no han sido exploradas en la solicitud, por lo que, contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento, esta Oficina considera que las proteínas de fusión contempladas en la reivindicación 1 no obedecen a una generalización razonable de lo divulgado en la solicitud.

Aunado a lo anterior, con respecto a las variantes reclamadas de la SEQ ID NO: 5, esta Oficina evidencia que, tal y como lo afirma el solicitante en su argumentación únicamente se encuentran variantes de proteínas de fusión que incluyen dicho péptido completo o sin los cuatro primero residuos de aminoácidos, es decir, no se han explorado todo el sinnúmero de posibles alternativas estructurales con múltiples modificaciones que resulten en secuencias con hasta 90% de identidad con dicha molécula; en consecuencia, lo reclamado no se considera claro, ni se encuentra sustentado en la descripción incumpliendo lo dispuesto en el artículo 30.

Argumentos con relación a las objeciones por Artículo 28

En lo relativo a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por artículo 28 de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(...) el requisito de suficiencia no implica que todas y cada una de las modalidades comprendidas por un concepto inventivo deban estar ejemplificadas en una solicitud de patente. Por el contrario, dicho requisito busca determinar si el Capítulo Descriptivo aporta la información necesaria para (i) demostrar que el Solicitante se encontraba en posesión de la invención, (ii) que una persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva, y (iii) la mejor manera conocida por el Solicitante de ejecutar su invención. Estas condiciones se cumplen en el presente caso, ya que el Capítulo Descriptivo divulga no sólo los elementos que conforman los compuestos reclamados y los métodos para su producción; también proporciona evidencia que demuestra los efectos técnicos asociados a los mismos. A partir de esta información, cualquier persona medianamente versada en el campo de la biología molecular podría fácilmente reproducir la invención en toda su extensión sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.*

En vista de todo lo anterior, considero que el Capítulo Descriptivo proporciona suficiente soporte para el alcance reclamado en las reivindicaciones y es totalmente compatible con este, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486. Por lo tanto, solicito respetuosamente al Despacho retirar la objeción correspondiente.”

Se aclara que, la objeción por falta de suficiencia del capítulo descriptivo persiste, toda vez que, se reclaman un indeterminado número de moléculas derivadas de una fórmula estructural con regiones con al menos 90% de identidad con respecto a secuencias de referencia, cuando la solicitud únicamente presenta evidencia técnica para estructuras concretas con las SEQ ID NO: 24 a 39, en ese sentido, se engloban compuestos para los cuales no es posible precisar sus secuencias y cuya actividad resulta especulativa, cuya reproducción implicaría una excesiva experimentación adicional por parte de la persona del campo técnico.

Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

Argumentos con relación a la falta de nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por artículo 18 de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: “(...) ii) Con respecto al arte previo citado, vale la pena destacar que D1 divulga proteínas de fusión conformadas por relaxina y palivizumab, un anticuerpo contra el virus respiratorio sincitial (RSV, por sus siglas en inglés), en donde dichas proteínas comprenden cadenas A y B de relaxina conjugadas a un anticuerpo completo con “dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras” (véase Tabla 11 de D1). Adicionalmente, D1 menciona que el anticuerpo anti-RSV actúa como un agente de carga que permite extender la semivida de la relaxina. En este orden de ideas, no es claro del análisis del Despacho por qué la persona medianamente versada en la materia que buscara proporcionar una alternativa para extender la semivida de la relaxina eliminaría del compuesto de D1 el elemento esencial que le confiere este efecto.

Es más, incluso si hubiera una motivación específica para hacer dicho cambio, en el examen de fondo no se explica por qué la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir específicamente una porción VHH de fijación a albúmina de suero en el compuesto de D1 con base en las enseñanzas de D2, el cual no hace referencia a relaxina.

Al respecto, vale la pena destacar que D2 divulga proteínas de fusión que comprenden un polipéptido que se une al complemento C5 humano, unido directamente o mediante un enlazador a un polipéptido que se une a albúmina de suero que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEQ ID NO: 22 a 34 y fragmentos de las mismas. Sin embargo, D2 no hace referencia alguna a una VHH de fijación a albúmina de suero. De hecho, tal como reconoce el Despacho, la SEQ ID NO: 304 de D2 corresponde a una VHH de unión al complemento C5 humano, no a albúmina de suero. Por lo tanto, tampoco es claro por qué el Despacho indica que la SEQ ID NO: 304 “tiene una identidad del 78.57% con la SEQ ID NO: 10 de la solicitud”, cuando dichas secuencias tienen blancos completamente diferentes.

Así las cosas, incluso si la persona medianamente versada en la materia hubiese estado motivada por alguna razón a combinar las enseñanzas de D1 y D2 para resolver el problema técnico abordado por los inventores, dicha persona no podría llegar de manera obvia e inequívoca a los compuestos reclamados con todas sus características técnicas estructurales particulares.

Sumado a lo anterior, me permito destacar que la estructura de los compuestos reclamados les confiere efectos técnicos que no se derivan de manera evidente del arte previo citado. En particular, además de extender la semivida de la relaxina (véase Tabla 16 del Capítulo Descriptivo), los compuestos de la presente invención tienen una farmacocinética sintonizable que se logra al cambiar la afinidad de la albúmina de las porciones VHH (véase párrafo [0059] del Capítulo Descriptivo). Asimismo, las porciones VHH de los compuestos reclamados exhiben una fijación igual no solo a la albúmina de suero humano sino también a la albúmina de suero de perros, monos, ratones, cerdos y ratas (véanse Tablas 1 a 14 del Capítulo Descriptivo), lo que permite que los estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y de toxicología se traduzcan más fácilmente de estas especies a seres humanos, y de esta forma proporcionan una herramienta importante para el desarrollo de compuestos de relevancia clínica.

(...)

Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

En el presente caso, ninguno de los documentos del arte previo citado, individualmente o en combinación, llevaría de manera obvia y evidente a la persona medianamente versada en la materia a obtener un compuesto tal como se define en la Reivindicación 1, ni mucho menos a esperar de manera razonable los efectos técnicos demostrados por el Solicitante. Por el contrario, dicha persona se vería forzada a recurrir a experimentación adicional exhaustiva (i.e. pasos de corroboración) para determinar las propiedades farmacológicas de los compuestos generados.

(...)

v) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. Por lo tanto, solicito respetuosamente que el nivel inventivo de la presente invención sea reconocido.”

Al respecto esta Oficina se permite aclarar que, tal y como está definida la reivindicación independiente, no es posible correlacionar las pruebas técnicas y los resultados argumentados por el solicitante, toda vez que, se contemplan un sinnúmero de alternativas estructurales con estructura y función especulativa que no han sido explorados en la descripción y que podrían resultar inactivos en cuanto a su eficacia terapéutica; en ese sentido, el documento D1 aún persiste como el arte previo más cercano al objeto de la presente solicitud porque, se refiere a proteínas de fusión entre péptidos de relaxina e inmunoglobulinas; que difieren del objeto de la presente solicitud en que el compuesto de la solicitud comprende un anticuerpo VHH en lugar de un anticuerpo tipo IgG; no obstante, tal y como lo menciona el solicitante en su argumento, los constructos del documento D1 ya se refieren a moléculas con una semivida en suero de hasta 91 horas, mientras que los compuestos SEQ ID NO: 27 y 30 evaluados en su semivida en la presente solicitud únicamente logran una semivida máxima de 40 horas; teniendo en cuenta lo anterior, la diferencia argumentada por el solicitante no está asociada a un efecto técnico mejorado o sorprendente con relación a lo ya conocido en D1.

Así las cosas, teniendo en cuenta las enseñanzas del documento D1, el documento D2 resulta una anterioridad pertinente puesto que, se refiere a como la inclusión de nanocuerpos contra la albúmina de suero en proteínas de fusión confiere una semivida extendida a polipéptidos terapéuticos e, incluso refiere estructuras de moléculas VHH con identidades de más del 75% con respecto a las incluidas en la presente solicitud y, en vista de lo allí mencionado, sería previsible para una persona del campo técnico interesada en obtener proteínas de fusión alternativas a las del documento D1 explorar dominios VHH conocidos por aumentar la semivida en suero como los del documento D2, sin que aquello requiriera un esfuerzo inventivo considerable.

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

Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0000656		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/044462		31/07/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
31/07/2019				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 12
Palabras clave utilizadas	VHH, HEAVY CHAIN VARIABLE ANTIBODIES, NANOBODIES, RELAXIN, FUSION PROTEINS, VARIABLE SINGLE DOMAIN
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/64, C07K 16/00

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/AAA A)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	CO 13031427	17/08/2010	-	-	A
	CO 15197741	17/08/2010	-	-	
	CO NC2019/0009587	08/02/2018	-	-	
	CO NC2020/0008308	30/01/2019	-	-	
	CO NC2023/0000038	16/06/2021	-	-	
JP	JP2014522641	08/09/2014	-	-	A
	JP2013531477	08/08/2013	-	-	
	WO2019106193	06/06/2019	-	-	
JP WO AU CN	WO2017100540	15/06/2017	1 a 12	(Pág. 102, Reivs.1, 12 y 15) (Pág. 99, Tabla 6). (Pág. 49, Párr. [00133])	Y
	WO2018138170	02/08/2018	-	-	A
CN	CN105037542	11/11/2015	-	-	
	US2016008483	14/01/2016	-	-	
	WO2017041001	09/03/2017	-	-	
STN	WO 2017068186	27/04/2017	-	-	
	WO 2018121473	05/07/2018	-	-	
	WO 2013178783	05/12/2013	-	-	
PatBase	WO19014360	17/01/2019	-	-	
	WO19246003	26/12/2019	-	-	
	WO08003116	10/11/2008	-	-	

Oficio N° 8040 de 26 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0000656

	WO19016237	24/01/2019	-	-	
Google Académico	Strohl W. R.	16/07/2015	-	-	
PatentLens	WO2019014360	17/01/2019	1 a 12	(Pág. 84, Reiv. 1) (Pág. 78, Tabla 17), (Pág. 23, Líneas 1 a 6)	Y
Orbit	WO2019/014360	17/01/2019	-	-	A
	WO2006/122787	23/11/2006	-	-	
	WO2008/096158	14/08/2008	-	-	
	AU2013273775	16/01/2014	-	-	
{ ⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Strohl W. R. Fusion Proteins for Half-Life Extension of Biologics as a Strategy to Make Biobetters. <i>BioDrugs</i> . 2015 Aug;29(4):215-39. doi: 10.1007/s40259-015-0133-6. PMID: 26177629; PMCID: PMC4562006.			
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.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (19/05/2025)					