

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Señor(a)
TEVA PHARMACEUTICALS AUSTRALIA PTY LTD
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/AU2015/050654				
Fecha de Presentación Internacional	23 de octubre de 2015				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2017/0004318	28 de abril de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0004318	28 de abril de 2017
	NC2017/0004318	31 de agosto de 2017
	NC2017/0012882	24 de abril de 2018
Dibujos:	NC2017/0004318	28 de abril de 2017
Oposición:	NC2017/0012882	LABORATORIOS LEGRAND 14 de diciembre de 2017

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

	NC2017/0012882	LABORATORIOS LEGRAND
		12 de julio de 2018
Respuesta del Solicitante	NC2017/0012882	24 abril de 2018
Prioridad:	País: AU, AUSTRALIA octubre de 2014	Número: 2014904326 Fecha: 29 de

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas a las reivindicaciones en el radicado N° NC2017/0012882 del 24 de abril de 2018, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 19 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0012882 del 24 de abril de 2018).

Título de la solicitud: "VARIANTES DE INTERFERON A2B" (Rad. N° NC2017/0004318 del 28 de abril de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de disminuir la toxicidad debido a la actividad "inespecífica" de fármacos basados en IFN, manteniendo al mismo tiempo el efecto terapéutico "específico (*on-target*)" de tales fármacos.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y el segundo dominio comprende un interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) aglicosilado relativo a SEQ ID NO: 1, una secuencia de aminoácidos modificada por las mutación(es) atenuante(s) seleccionadas del grupo que consiste de: (...).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 38/21, A61K 39/395, C07K 14/56, C07K 16/28, C12N 15/21, A61P 39/00.

5. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere a variantes de interferón, mientras la solicitud reivindica proteínas de fusión que comprenden variantes de interferón unidas a anticuerpos anti-CD38, anti-CD138 o anti-HLA. Por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

1. Las reivindicaciones 1 y 4 no son concisas ya que se refieren a un polipéptido de fusión que comprende dos dominios en donde, el primer dominio se refiere a un anticuerpo el cual no se define mediante sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales ya que no se refieren las secuencias de aminoácidos de sus regiones variables de cadena ligera y pesada o de sus seis CDR's de unión, así como tampoco se menciona su antígeno o epítipo de unión, en tanto que el segundo dominio de unión se define de manera imprecisa ya que comprende una secuencia modificada por entre 1 y 73 posibles combinaciones de mutaciones con respecto a la SEQ ID NO: 1 o 2, en la cual la SEQ ID NO: 1 presenta un residuo de tipo variable "X" en posición 106 para el cual no se refiere ninguna opción de aminoácido sustituyente, y en donde todas las variantes resultantes de las múltiples combinaciones de mutaciones en las diversas posiciones no han sido exploradas en la solicitud y no pueden asociarse con las variantes incluidas en la descripción. Se recuerda al

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y debe incluir todas las características técnicas esenciales por lo que debe encontrarse la definición estructural y funcional de cada uno de los dominios del polipéptido de manera precisa.

2. Las reivindicaciones 1, 2 y 4 no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a un polipéptido de fusión IFN el cual comprende un dominio que comprende cualquier anticuerpo y un dominio que comprende un IFN con hasta 73 posibles combinaciones de mutaciones con respecto a la SEQ ID NO: 1 o 2, entre las que se encuentran una sustituciones en las posiciones 143 y 144, y/o 106 sin embargo únicamente es posible encontrar en la descripción los polipéptidos con las estructuras señaladas en las Tablas 2 a 8 (Pág. 74 y 75) por lo que la reivindicación incluye una cantidad indeterminada de estructuras todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud y no pueden asociarse con las variantes descritas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas soportadas de manera que se encuentren definidas por sus secuencias características de aminoácidos.
3. La reivindicación 6 no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción, ya que se refiere a un polipéptido de fusión que comprende un primer dominio que es un anticuerpo de unión a un antígeno de superficie celular, en donde el antígeno de unión de dicho anticuerpo se selecciona de una lista de moléculas de superficie celular, sin embargo la solicitud solo desarrolla proteínas de fusión que comprenden anticuerpos de unión a CD38 a CD138 o HLA con las estructuras incluidas en las Tablas 2 a 8, por lo que la reivindicación se refiere a una innumerable cantidad de estructuras todas las cuales no se encuentran en el mismo campo técnico y no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante indicar en las reivindicaciones independientes la estructura y función del dominio de unión esto incluye señalar el antígeno de unión, ya que esta es una característica técnica esencial de la molécula reivindicada.
4. Las reivindicaciones 7 a 9 no son concisas ya que se refieren al dominio de unión de tipo anticuerpo incluyendo sus características esenciales en reivindicaciones separadas y no en una sola reivindicación como debe referirse adecuadamente la estructura. Se recuerda al solicitante que un anticuerpo debe definirse a través de su estructura que comprende sus regiones variables de cadena ligera y pesada o sus seis CDR's de unión y mediante su función

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

señalando el antígeno blanco de su actividad, por lo que se sugiere unificar las reivindicaciones.

5. La reivindicación 16 no es clara ya que presenta errores de redacción, porque parece reclamar una molécula de polinucleótido pero se incluye una referencia en plural “(s)” la cual impide determinar si se reivindica una o más moléculas. Se sugiere mejorar la redacción de la reivindicación para dar claridad al objeto reclamado.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que se reivindican una generalidad de proteínas de fusión que pueden comprender un dominio de tipo anticuerpo de unión a cualquier antígeno de superficie celular y un dominio IFN (SEQ ID NO: 1 o 2) que puede comprender entre 1 y 73 posibles combinaciones de mutaciones, sin embargo no existen suficientes pruebas técnicas que permiten determinar el desarrollo de la numerosa cantidad de proteínas de fusión reivindicadas ya que únicamente existe soporte para proteínas de unión que comprenden un anti-CD38, un anti-CD138 o un anti-HLA y un IFN (SEQ ID NO: 1 o 2) con las mutaciones enunciadas en la Tabla 2 a 8, por lo que no es posible establecer que todas las proteínas reivindicadas tengan la especificidad tanto al receptor de IFN como a cualquier proteína de superficie celular, sin que haya algún efecto inespecífico sobre células que expresan IFN y no son objetivo de la molécula reivindicada. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4, grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- **Grupo I: 1 a 19.** Un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión al antígeno de superficie celular CD38 y el segundo dominio comprende un interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) aglicosilado relativo a SEQ ID NO: 1 o 2, una secuencia de aminoácidos modificada por las mutaciones atenuantes seleccionadas del grupo que consiste de: L15A, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K, R33Q, H34A, Q40A, D114R,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

L117A, R120A, R120E, R125A, R125E, K131A, E132A, K133A, K134A, M148A, R149A, S152A, L153A, N156A, (L30A, H57Y, E58N y Q61S), (M148A, H57Y, E58N y Q61S), (L153A, H57Y, E58N y Q61S), (R144A, H57Y, E58N y Q61S), (N65A, L80A, Y85A y Y89A) (N65A, L80A, Y85A, Y89A y D114A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y L117A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y R120A), (Y85A, Y89A y D114A), (D114A y R120A), (L117A y R120A), (L117A, R120A y K121A), (R120A y K121A), (R120E y K121E), sustitución de R en la posición 144 por A, D, E, G, H, I, K, L, N, Q, S, T, V o Y, sustitución de A en la posición 145 por D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y y, delección de los residuos L161 a E165; los polinucleótidos, vectores, composiciones, células que los comprenden y los métodos relacionados.

- **Grupo II: Reivindicaciones 1 a 6, 10 a 12 y 15 a 19.** Un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión al antígeno de superficie celular CD138 y el segundo dominio comprende un interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) aglicosilado relativo a SEQ ID NO: 1 o 2, una secuencia de aminoácidos modificada por las mutaciones atenuantes seleccionadas del grupo que consiste de: L15A, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K, R33Q, H34A, Q40A, D114R, L117A, R120A, R120E, R125A, R125E, K131A, E132A, K133A, K134A, M148A, R149A, S152A, L153A, N156A, (L30A, H57Y, E58N y Q61S), (M148A, H57Y, E58N y Q61S), (L153A, H57Y, E58N y Q61S), (R144A, H57Y, E58N y Q61S), (N65A, L80A, Y85A y Y89A) (N65A, L80A, Y85A, Y89A y D114A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y L117A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y R120A), (Y85A, Y89A y D114A), (D114A y R120A), (L117A y R120A), (L117A, R120A y K121A), (R120A y K121A), (R120E y K121E), sustitución de R en la posición 144 por A, D, E, G, H, I, K, L, N, Q, S, T, V o Y, sustitución de A en la posición 145 por D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y y, delección de los residuos L161 a E165; los polinucleótidos, vectores, composiciones, células que los comprenden y los métodos relacionados.
- **Grupo III: Reivindicaciones 1 a 6, 10 a 12 y 15 a 19.** Un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión al antígeno de superficie celular HLA y el segundo dominio comprende un interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) aglicosilado relativo a SEQ ID NO: 1 o 2, una secuencia de aminoácidos modificada por las mutaciones atenuantes seleccionadas del grupo que consiste de: L15A, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K, R33Q,



**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

H34A, Q40A, D114R, L117A, R120A, R120E, R125A, R125E, K131A, E132A, K133A, K134A, M148A, R149A, S152A, L153A, N156A, (L30A, H57Y, E58N y Q61S), (M148A, H57Y, E58N y Q61S), (L153A, H57Y, E58N y Q61S), (R144A, H57Y, E58N y Q61S), (N65A, L80A, Y85A y Y89A) (N65A, L80A, Y85A, Y89A y D114A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y L117A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y R120A), (Y85A, Y89A y D114A), (D114A y R120A), (L117A y R120A), (L117A, R120A y K121A), (R120A y K121A), (R120E y K121E), sustitución de R en la posición 144 por A, D, E, G, H, I, K, L, N, Q, S, T, V o Y, sustitución de A en la posición 145 por D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y y, delección de los residuos L161 a E165; los polinucleótidos, vectores, composiciones, células que los comprenden y los métodos relacionados.

- **Grupo IV: Reivindicaciones 1 a 6, 10 a 12 y 15 a 19.** Un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión al antígeno contra un antígeno de superficie celular seleccionado de un: ligando-RANK, HM1.24, CD56, CS1, CD20, CD74, IL-6R, Blys (BAFF), BCMA, HLA-SR, HLA-DR, quinínogeno, beta2 microglobulina, FGFR3, ICAM-1, matriptasa, CD52, EGFR, GM2, integrina alfa4, IFG-1R, KIR, CD3, CD4, CD8, CD24, CD44, CD69, CD70, CD71, CD79, CD83, CD86, CD96, PD-1, ICOS, CD33, CD115, CD11c, CD19, CD52, CD14, FSP1, FAP, PDGFR alfa, PDGFR beta, ASGR1, ASGR2, FSP1, RT1140/Ti-alfa, HTI56, receptor de VEGF, CD241 el producto del gen RCHE, CD117 (c-kit), CD71 (receptor de transferrina), CD36 (receptor de trombospondina), CD34, CD45RO, CD45RA, CD115, CD168, CD235, CD236, CD237, CD238, CD239 y CD240 y el segundo dominio comprende un interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) aglicosilado relativo a SEQ ID NO: 1 o 2, una secuencia de aminoácidos modificada por las mutaciones atenuantes seleccionadas del grupo que consiste de: L15A, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K, R33Q, H34A, Q40A, D114R, L117A, R120A, R120E, R125A, R125E, K131A, E132A, K133A, K134A, M148A, R149A, S152A, L153A, N156A, (L30A, H57Y, E58N y Q61S), (M148A, H57Y, E58N y Q61S), (L153A, H57Y, E58N y Q61S), (R144A, H57Y, E58N y Q61S), (N65A, L80A, Y85A y Y89A) (N65A, L80A, Y85A, Y89A y D114A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y L117A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y R120A), (Y85A, Y89A y D114A), (D114A y R120A), (L117A y R120A), (L117A, R120A y K121A), (R120A y K121A), (R120E y K121E), sustitución de R en la posición 144 por A, D, E, G, H, I, K, L, N, Q, S, T, V o Y, sustitución de A en la posición 145 por D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y y, delección de los residuos L161 a E165; los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

polinucleótidos, vectores, composiciones, células que los comprenden y los métodos relacionados.

Es importante mencionar que el Grupo inventivo IV no se encuentra sustentado en la descripción ya que no se evidencia ninguna estructura de polipéptido de fusión que comprenda un dominio de tipo anticuerpo dirigida contra cualquiera de los antígenos de superficie celular allí incluidos, porque únicamente se evidencia el desarrollo de proteínas de fusión que comprenden un primer dominio de anticuerpo anti-CD38, anti-CD138 o Anti-HLA (Tablas 2 a 8).

No hay unidad de invención entre las reivindicaciones ya que la búsqueda ha revelado que el concepto común inventivo: *“polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión al antígeno de superficie celular y el segundo dominio comprende un interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) SEQ ID NO: 1 o 2”*, es conocido, y había sido divulgado con anterioridad el documento WO2013059885 que divulga un constructo de polipéptido que comprende un anticuerpo o porción del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular unido a un péptido o polipéptido de ligando de señalización IFN alfa (SEQ ID NO: 13) que comprende al menos una sustitución o delección de aminoácidos que reduce su potencia sobre células que carecen de la expresión del antígeno (Pág. 161, Rev. 1).

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

7. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND.

1. Dice el opositor que la eventual concesión de la presente solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

su juicio carecen de claridad, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial en detrimento de sus legítimos intereses comerciales.

2. Afirma el opositor que: *“la solicitud carece de concisión pues, a pesar de contar con 19 reivindicaciones, éstas no definen específicamente las características técnicas del polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y el segundo dominio comprende interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$), que incluye una cantidad no determinada de compuestos pues a pesar que menciona la secuencia SEQ ID NO 1, la reivindicación 1 se encuentra definida a partir de una selección de mutación o mutaciones opcionales (combinatoria) en diferentes posiciones y con diferentes sustituyentes, por lo cual el número de opciones posibles excede lo divulgado y no permite su reproducibilidad.”*
3. Agrega el opositor que: *“la solicitud en estudio tampoco cumple con el criterio de claridad, por cuanto no se definen las secuencias de cada segmento de la proteína, tales como el primer dominio, el cual comprende un anticuerpo o porción de unión al antígeno que no se encuentra especificado, tal como se puede observar de la lectura de la reivindicación principal” ya que “las únicas definiciones incluidas en las reivindicaciones sobre el primer dominio obedecen a funcionalidades en donde se puede unir al antígeno del grupo que consiste de CD38, CD138, ligando-RANK, HM1.24, CD56, CS1, CD20, CD74, IL- 6R, Blys (BAFF), BCMA, HLA-SR, HLA-DR, quinínógeno, beta2 microglobulina, FGFR3, ICAM-1, matriptasa, CD52, EGFR, GM2, integrina alfa4, IFG-1R, KIR, CD3, CD4, CD8, CD24, CD44, CD69, CD71, CD79, CD83, CD86, CD96, HLA, PD-1, ICOS, CD33, CD115, CD11c, CD19, CD52, CD14, FSP1, FAP, PDGFR alfa, PDGFR beta, ASGR1, ASGR2, FSP1, RTI140/Ti-alfa, HTI56, receptor de VEGF, CD241 el producto del gen RCHE, CD117 (c-kit) , CD71 (receptor de transferrina), CD36 (receptor de trombospondina), CD34, CD45RO, CD45RA, CD115, CD168, CD235, CD236, CD237, CD238, CD239 y CD240, tal como lo comprende la reivindicación 6 y otras funcionalidades como la de ser atenuado con ligando polipeptídico que tiene una heterogeneidad reducida y/o una unión a FcRn mejorada y/o una selectividad específica mejorada según lo describe la reivindicación 19” por lo que, “las reivindicaciones caen dentro del campo de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante parámetros y variables del estado según se requiera a una condición final.”*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

4. Menciona el opositor que: *“La solicitud además falla en sustentar en la descripción todas y cada una de las modalidades enseñadas por las reivindicaciones debido a que en la misma no se divulgan todas proteínas de unión y las composiciones reclamadas ya que se incluyen los anticuerpos definidos por su antígeno ya mencionados y por un amplio número de posibles mutaciones así como de agentes adicionales definidos mediante sus propiedades funcionales.”* Por lo que la solicitud falla en cumplir con lo dispuesto por el Artículo 30 de la D. 486
5. A continuación señala el opositor que: *“la reivindicación 1 establece un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio los cuales incluyen regiones funcionalmente diferentes que no se relacionan ni en su estructura ni en su función ya que el primer dominio es un anticuerpo y el segundo dominio es un interferón, los cuales, además de ser definidos ampliamente, no tienen similitud en su estructura y su variación puede ser tal que la actividad, función y estructura divulgada, no tienen un concepto común inventivo, en consecuencia, la solicitud además incumple con el requisito de unidad de invención tal como lo determina el Art. 25 de la D. 486.”*
6. Además, argumenta el opositor que la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica y como prueba se refiere a los documentos:
 - WO 2013/059885 “Polypeptide constructs and uses thereof”; con fecha 2013-05-02.
 - US2013230517 A1 “Engineered Antibody-Interferon Mutant Fusion Molecules”; con fecha 2013-09-05.

En donde el documento WO2013/059885 objeta la novedad de la solicitud en trámite porque se refiere a un constructo de polipéptido que comprende un péptido o polipéptido de señalización unido a un anticuerpo o fragmento de unión que se une a un antígeno asociado a la superficie celular, en donde la proteína de fusión, comprende un ligando aglicosilado atenuado enlazado a un anticuerpo que se une a un antígeno asociado a superficie celular para el tratamiento de tumores; dicho ligando incluye el Interferón $\alpha 2b$ de SEQ ID NO: 3, cuya secuencia es idéntica a la especie silvestre de IFN $\alpha 2b$ y adicionalmente incluye la posibilidad de mutaciones hasta con el 90% de identidad de la secuencia (Párr. [0024-26]); dicha anterioridad también incluye todas las mutaciones de atenuación del IFN $\alpha 2b$ que se mencionan en la reivindicación 1 de la solicitud en la tabla 27. Por lo que la idea de proveer un polipéptido como

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

el de la reivindicación 1 ya era conocida en el documento WO2013/059885, por lo que la solicitud no cumple con el requisito de novedad.

7. A continuación se refiere el opositor a la anterioridad US2013230517 que divulga una proteína de fusión con un IFNa2b aglicosilado atenuado enlazado a un anticuerpo que se une a un antígeno de superficie celular, en donde a partir de la lectura de dicho documento se pueden obtener proteínas de fusión con la misma estructura y por lo tanto la misma función de las reivindicadas en la solicitud ya que la secuencia silvestre IFNa2b SEQ ID NO: 13 contempla sustituciones de atenuación como las de la Tabla 1, por lo que las características técnicas esenciales de la solicitud corresponden con las mismas determinadas por ambos documentos del estado de la técnica y no puede atribuirse novedad a los polipéptidos de fusión reclamados.
8. Concluye el opositor que las proteínas de fusión en cuanto a su actividad y estructura no exhiben ninguna propiedad técnica sorprendente por lo que un técnico medio en la materia habría fácilmente derivado las modalidades particulares de la materia de la solicitud, bajo una selección de las características técnicas sugeridas por los documentos del estado de la técnica.
9. Como complemento de la oposición radicado bajo el N° NC2017/0012882 del 12 de julio de 2018, el opositor reitera que la solicitud carece de los requisitos de patentabilidad pese a la modificación del capítulo reivindicatorio del 24 de abril de 2018 presentada por el solicitante, ya que esta corresponde a un cambio de forma que no supera los argumentos planteados en la oposición inicial, ni en el examen de forma.
10. El opositor insiste en el hecho de que la presente solicitud incumple los requisitos de novedad, nivel inventivo y unidad de invención, ya que se mantienen en esencia las mismas características técnicas y únicamente se modifica la forma de citar las secuencias y en empleo de dianas terapéuticas.
11. Con respecto a los argumentos del solicitante en contra de la oposición presentada el opositor sostiene que las modificaciones no subsanan las objeciones de claridad ya que se continua definiendo el primer dominio mediante su función de unirse a un antígeno asociado a la superficie celular y el segundo dominio mediante una secuencia modificada por múltiples mutaciones que no identifican de forma clara la materia objeto de protección, por lo que se presenta un amplitud mayor a lo ejemplificado que extiende la

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

materia y no permite definir sus límites.

12. Con relación a la unidad de invención sostiene el opositor que la objeción debe mantenerse ya que la selección de mutaciones atenuantes no garantiza una misma función, actividad y estructura para todas las moléculas o polipéptidos incluidos en las reivindicaciones.
13. El opositor sostiene que ha argumentado efectivamente su legítimo interés como industria farmacéutica en propender la no concesión de patentes a solicitudes que incumplan los requisitos materiales y supongan un riesgo para la libre competencia, además sostiene que se ha allegado un poder que demuestra que la empresa está legalmente constituida y su razón social.
14. Resalta el opositor que si existe un argumento motivado y fundamentado con respecto a su oposición que se resume en que las concesiones que se realicen territorio nacional se lleven a cabo bajo un correcto análisis de los criterios de patentabilidad con el fin de salvaguardar los intereses de la nación.
15. A continuación el opositor reitera las acotaciones realizadas en la oposición inicial con relación a: la falta de claridad, concisión, sustento de las reivindicaciones, falta de cumplimiento del requisito de unidad de invención y, falta de cumplimiento de los requisitos de patentabilidad novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con relación a los documentos: WO 2013/059885 y US2013230517, señalando apartes específicos en una tabla comparativa entre las características esenciales de la solicitud y las de los documentos señalados.
16. Luego, se refiere el opositor a la reivindicación 2 que reclama un sitio aglicosilado en la posición 106 resaltando se refiere a un objeto inventivo diferente, lo cual se evidencia en la identificación de nuevos documentos de arte previo, y refiere un nuevo documento: WO2011/025904 que revela métodos y composiciones para la formación de complejos de citoquina anticuerpo biespecíficos que incluyen IFNa2b. De acuerdo con el opositor, dicho documento en el párrafo 0256 menciona que la IFNa2b de tipo silvestre comprende un sitio glicosilado en la posición 106, mientras que las especies mutantes IFNa2b DDD2 son aglicosiladas y están presentes en un 75%.
17. El opositor interpreta lo resaltado en la anterioridad WO2011/025904 como una alternativa obvia para el técnico medio versado en la materia de que la posición

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

106 era conocida por su aglicosilación.

18. Nuevamente concluye el opositor que las características esenciales de la solicitud no son novedosas a la luz de los documentos WO 2013/059885 y US2013230517, mientras que el efecto técnico argumentado por el solicitante debido a la no glicosilación en la posición 106 del IFNa2b de la proteína de fusión no presenta nivel inventivo de acuerdo a la combinación de las enseñanzas de los documentos WO 2013/059885, US2013230517 y WO2011/025904.

Respuestas del Solicitante

En respuesta a la oposición presentada el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado que consta de 19 reivindicaciones.

Con relación a los argumentos presentados por el opositor el solicitante señala que la presente solicitud es patentable a la luz de la Decisión 486/00 y cumple con los requisitos de claridad, unidad de invención, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

En primer lugar considera el solicitante que el opositor no acredita su legítimo interés para presentar la oposición ya que no anexa ninguna evidencia con la cual confirme que se encuentra en preparativos para comercializar o comercializando las sustancias derivados o procesos relacionados con la materia de la presente invención.

En segundo lugar manifiesta el solicitante que del análisis de la oposición no se desprende ningún argumento motivado y fundamentado en contra de la materia en estudio.

Se refiere el solicitante a los argumentos del opositor con respecto a la falta de concisión, claridad y soporte indicando que el polipéptido de fusión reclamado un primer y segundo dominio, en donde cada uno de los dominios está definido por sus características técnicas esenciales y aclara que limitar las reivindicaciones a una secuencia específica CDR resultaría en una restricción indebida de la materia sobre la cual se pretende obtener protección que proporcionaría una patente que puede ser fácilmente infringida por terceros.

Con respecto a la objeción del opositor relativa a la falta de unidad de invención, el solicitante sostiene que la objeción carece de todo fundamento ya que para la evaluación de unidad de invención de conformidad con los lineamientos del artículo 25 de la Decisión 486/00, no es pertinente que los dos dominios de la proteínas de

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

fusión incluyan funciones similares o que se relacionen en su estructura o función, además señala que la secuencia real del anticuerpo que proporciona el objetivo es irrelevante para la invención, ya que todo lo que se requiere es que el primer dominio se una a un antígeno asociado a la superficie celular, por lo que manifiesta el solicitante que las reivindicaciones 1 a 19 se refieren a un único concepto inventivo.

Seguidamente se refiere el solicitante a la falta de novedad y nivel inventivo señalada por el opositor con referencia a los documentos WO 2013/059885 y US2013230517 A1, llamando la atención al hecho de que los documentos citados corresponden a los mismos señalados por la oficina de patentes en Australia en donde el examinador australiano considero en fase internacional que las enseñanzas descritas por los documentos no mencionan o sugieren el IFNa2b aglicosilado incluido en la presente solicitud ya que no describe las SEQ ID NO:1 o 2 a las cuales se restringen las reivindicaciones de la solicitud ya que no se menciona o sugiere la mutación en el aminoácido 106 y los beneficios de la misma en el tratamiento de tumores ya que los inventores han encontrado que la remoción del sitio de glicosilación del aminoácido 106 aumenta su punto isoeléctrico y su actividad anti-proliferativa como se describe en los ejemplos de la solicitud, en donde dichas ventajas no son sugeridas o predecibles a partir de la técnica anterior citada por el oponente.

Concluye el solicitante que ninguno de los documentos citados por el oponente en forma individual o en combinación divulgan, enseñan o sugieren la presente solicitud, por lo que la misma cumple a cabalidad los requisitos de patentabilidad.

Respuesta del Examinador Técnico

Con relación a los argumentos expuestos por la sociedad opositora en lo que respecta los requisitos de claridad, concisión y sustento referentes al art. 30 de la mencionada Decisión 486, se le asiste la razón a la sociedad opositora, en que las reivindicaciones se refieren a proteínas de fusión que no se encuentran definidas por sus características técnicas estructurales esenciales ya que no se incluyen las secuencias que definen al primer dominio que comprende un anticuerpo, en tanto que, el segundo dominio incluye hasta 73 posibles variantes de moléculas IFN muchas de las cuales no han sido exploradas en la solicitud, por lo que se reclama una cantidad indeterminada de moléculas para las cuales no puede establecerse alguna funcionalidad asociada.

En lo referente al argumento del opositor que señala falta de unidad de invención o incumplimiento del art. 25, se le asiste también la razón al opositor ya que es evidente que las reivindicaciones 1, 4 y 6 se refieren a una numerable cantidad de posibles

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

proteínas de fusión que no solo varían en sus dominios IFN pudiendo comprender hasta 73 posibles mutaciones, sino que comprenden cualquier dominio de unión de tipo anticuerpo con afinidad a cualquier epítipo de superficie celular como los listados en la reivindicación 6, es decir que, el capítulo reivindicatorio reclama una serie indeterminada de moléculas para las cuales no puede establecerse una funcionalidad común (debido a que se unen a múltiples antígenos de superficie) y por ende no existe una unidad estructural o funcional entre las moléculas que permita establecer un concepto inventivo común.

Con respecto a los documentos señalados en la oposición como relevantes para afectar la novedad y/o el nivel inventivo de la solicitud:

- WO 2013/059885 que divulga un constructo de polipéptido que comprende un péptido ligando de señalización IFN alfa unido a un anticuerpo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular (Pág. 1, Resumen).
- US2013230517 que enseña proteínas de fusión de tipo constructos que comprenden un péptido IFN y un anticuerpo asociado a un antígeno tumoral (TAA) (Pág. 1, Resumen).y
- WO2011/025904 que revela métodos y composiciones para la formación de complejos de citoquina-anticuerpo en donde el constructo es biespecífico y comprende una inmunocitoquina DNL y comprende un anticuerpo IgG unido a un Fab anti-CD20 (Pág. 1, Resumen).

Se encuentra que los documentos WO 2013/059885 y US2013230517 se refieren a proteínas de fusión que comprenden un primer dominio de tipo anticuerpo que se une a un antígeno de superficie celular y segundo un dominio que consiste en un péptido IFN alfa con mutaciones dentro de su secuencia de aminoácidos idénticas a las incluidas en las variantes de IFN comprendidas en la proteína de fusión de la solicitud. En este punto vale la pena resaltar que el argumento de la solicitante con relación a la mutación en el aminoácido 106, no es válido ya que la reivindicación 1 se refiere a una secuencia de aminoácidos para el IFN alfa SEQ ID NO 1 la cual presenta un residuo variable "X" en posición 106, el cual al no mencionarse en la reivindicación su aminoácido sustituyente se interpreta como reemplazable por cualquier aminoácido, tal es el caso del aminoácido T presente en las secuencias de las IFN de las anterioridades trasladadas en la oposición, de esta manera se tiene que las proteínas de fusión reclamadas son idénticas a las proteínas de fusión comprendidas en dichas anterioridades, y por lo tanto se considera que dichos documentos son relevantes para afectar la novedad de presente solicitud y serán tenidos en cuenta dentro del análisis de patentabilidad.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Por otra parte el documento WO2011025904 trasladado por la oposición, pese a que tiene como objeto proteínas de fusión que comprenden un dominio de tipo anticuerpo de unión a CD20 y un dominio que es un péptido IFN alfa, no menciona que dicho dominio IFN alfa comprenda las mutaciones específicas incluidas en el capítulo reivindicatorio; por tal razón, dicha anterioridad no se considera relevante para afectar la novedad o el nivel inventivo de la solicitud.

En conclusión los documentos WO 2013/059885 y US2013230517 presentados en la oposición afectan la novedad del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad, mientras que el documento WO2011025904 no es relevante para afectar la solicitud como se reivindica por lo que, no será tenido en cuenta dentro del análisis de patentabilidad.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 29 de octubre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013059885	"Polypeptide constructs and uses thereof"	02/Marzo/2013
D2	US2013230517	"Engineered antibody-interferon mutant fusion molecules"	05/Septiembre/2013
D3	WO2014028502	"Engineered antibody-interferon fusion molecules for treatment of autoimmune diseases"	20/Febrero/2014

El documento D1¹ divulga un constructo de polipéptido que comprende un péptido o polipéptido ligando de señalización unido a un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo el cual se une a un antígeno asociado a la superficie celular en donde el ligando comprende al menos una sustitución o delección de aminoácido que reduce su potencia sobre células que carecen de la expresión de dicho antígeno (Pág. 1, Resumen).

1 <https://patents.google.com/patent/WO2013059885A2/en>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

El documento D2² divulga proteínas de fusión de tipo constructos en donde un anticuerpo asociado a un antígeno tumoral (TAA) sirve como motivo blanco para la entrega selectiva de una citoquina a una célula tumoral para propósitos de matar o inhibir el crecimiento y proliferación de dicha célula tumoral (Pág. 1, Resumen).

El documento D3³ moléculas de fusión diseñadas genéticamente y métodos para producirlas, específicamente se refiere a proteínas de fusión que comprenden una molécula de interferón (IFN) unida a un anticuerpo para el cual el antígeno blanco esta expresado diferencialmente o súper-regulado sobre células T activadas en comparación con las células T en reposo (Pág. 1, Resumen).

9. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y el segundo dominio comprende (...)”* (Radicado N° NC2017/0012882 del 24 de abril de 2018).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Un polipéptido de fusión que comprende	Un constructo de polipéptido que comprende (Pág. 161, Rev. 1)
un primer dominio, que comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y	Un anticuerpo o porción del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular (Pág. 161, Rev. 1)
Un segundo dominio que comprende un interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) aglicosilado relativo a SEQ ID NO: 1, una secuencia de aminoácidos modificada por las mutación(es) atenuante(s) seleccionadas del grupo que consiste de L15A, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K, R33Q, H34A, Q40A, D114R, L117A, R120A, R120E, R125A, R125E, K131A, E132A, K133A, K134A, M148A, R149A, S152A, L153A, N156A, (L30A, H57Y, E58N y Q61S),	Un péptido o polipéptido de ligando de señalización que comprende al menos una sustitución o delección de aminoácidos que reduce su potencia sobre células que carecen de la expresión del antígeno (Pág. 161, Rev. 1) en donde el polipéptido es IFN α con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 3, 80 a 90, 434 y 435 y comprende al menos una sustitución

2 <https://patents.google.com/patent/US20130230517A1/en?q=US2013230517>

3 <https://patents.google.com/patent/WO2014028502A1/en?q=WO2014028502>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

(M148A, H57Y, E58N y Q61S), (L153A, H57Y, E58N y Q61S), (R144A, H57Y, E58N y Q61S), (N65A, L80A, Y85A y Y89A) (N65A, L80A, Y85A, Y89A y D114A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y L117A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y R120A), (Y85A, Y89A y D114A), (D114A y R120A), (L117A y R120A), (L117A, R120A y K121A), (R120A y K121A), (R120E y K121E), sustitución de R en la posición 144 por A, D, E, G, H, I, K, L, N, Q, S, T, V o Y, sustitución de A en la posición 145 por D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y y, delección de los residuos L161 a E165.	seleccionada del grupo que consiste de: R144A (SEQ ID NO:30), R144S (SEQ ID NO:40), R144T (SEQ ID NO:41), R144Y (SEQ ID NO:43), R144I (SEQ ID NO:35), R144L (SEQ ID NO:37), A145D (SEQ ID NO:44), A145H (SEQ ID NO:47), A145Y (SEQ ID NO:58), A145K (SEQ ID NO:49), R33A+YNS (SEQ ID NO:65), R33A (SEQ ID NO: 16) y R144A+YNS (SEQ ID NO:68) (Pág. 161 y 162, Rev. 7 y 8).
--	--

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la proteína de fusión de la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que enseña un constructo de polipéptido que comprende un anticuerpo o porción del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular unido a un péptido o polipéptido de ligando de señalización que comprende al menos una sustitución o delección de aminoácidos que reduce su potencia sobre células que carecen de la expresión del antígeno (Pág. 161, Rev. 1).

Adicionalmente el documento D1 menciona que el polipéptido es IFNa con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 3, 80 a 90, 434 y 435, en donde la SEQ ID NO: 3 del documento D1 es 100% idéntica a las SEQ ID NO: 1 y 2 de la solicitud (entendiendo que el residuo X de la posición 106 de la SEQ ID NO: 1 se puede sustituir por cualquiera de los aminoácidos existentes) como se evidencia en la Figura 1, y en donde las mencionadas secuencias del documento D1 comprenden al menos una sustitución seleccionada del grupo que consiste de: R144A (SEQ ID NO:30), R144S (SEQ ID NO:40), R144T (SEQ ID NO:41), R144Y (SEQ ID NO:43), R144I (SEQ ID NO:35), R144L (SEQ ID NO:37), A145D (SEQ ID NO:44), A145H (SEQ ID NO:47), A145Y (SEQ ID NO:58), A145K (SEQ ID NO:49), R33A+YNS (SEQ ID NO:65), R33A (SEQ ID NO: 16) y R144A+YNS (SEQ ID NO:68) (Pág. 161 y 162, Rev. 7 y 8). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_1      CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
WO2013059885_3  CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
SEQ_ID_NO_2      CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
*****
```



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

SEQ_ID_NO_1	QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQINDLEACVIQGVGVXETPLMKEDSILAVR
WO2013059885_3	QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQINDLEACVIQGVGVXETPLMKEDSILAVR
SEQ_ID_NO_2	QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQINDLEACVIQGVGV-ETPLMKEDSILAVR

SEQ_ID_NO_1	KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLSKE
WO2013059885_3	KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLSKE
SEQ_ID_NO_2	KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLSKE

Figura 1: Alineamiento entre las SEQ ID NO: 1 y 2 de la proteína IFN alfa de la solicitud y la SEQ ID NO: 3 (WO2013059885_3) de la proteína IFN alfa del documento D1.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Asimismo, el documento D1 divulga:

- El antígeno al que se une el anticuerpo el cual puede seleccionarse del grupo que consiste en: CD38, HM1.24, CD56, CS1, CD20, CD74, IL-6R, Blys (BAFF), BCMA, HLA- SR, Kininogeno, beta 2 microglobulina, FGFR3, ICAM-1, matriptasa, CD52, EGFR, GM2, alpha4-integrin, IFG-1R, KIR, CD3, CD4, CD8, CD24, CD44, CD69, CD71, CD83, CD86, CD96, HLA-DR, PD-1, ICOS, CD33, CD115, CDI lc, CD14, CD52, CD14, FSPI, FAP, PDGFR alfa, PDGFR beta, ASGR1, ASGR2, FSPI, RTI140/Ti-alfa, HTI56, VEGF receptor, CD241 el producto del gen RCHE, CD 117 (c-kit), CD71 (receptor de transferrina), CD36 (receptor de trombospondina), CD34, CD45RO, CD45RA, CD115, CD168, CD235, CD236, CD237, CD238, CD239 y CD240 (Pág. 162, Rev. 12).
- Un método para reducir la potencia de un péptido o polipéptido ligando de señalización sobre una célula negativa para un antígeno que porta el receptor del ligando mientras mantiene la potencia del ligando sobre una célula positiva para el antígeno que porta el receptor del ligando en una mayor extensión cuando se compara con una célula negativa para el antígeno, en donde el método comprende modificar el ligando de tal manera que comprenda al menos un anticuerpo o porción de unión al antígeno de este, donde el anticuerpo es específico para un antígeno asociado a la superficie celular sobre una célula positiva para el antígeno pero no sobre una célula negativa (Pág. 163, Rev. 23)
- El método en donde el polipéptido de señalización es enlazado al anticuerpo o porción de unión al antígeno del mismo mediante un enlace peptídico directamente o mediante un conector de 1 a 20 aminoácidos (Pág. 164, Rev. 24 y 25)

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

- Los vectores de expresión que contiene el ADN que codifica la proteína de fusión IFNa-anticuerpo en donde el anticuerpo puede ser rituximab o palivizumab o codifica las regiones variables de anticuerpo G005 anti-CD38 divulgadas en la patente US7829673 (Pág. 86 y 87, Párr. [0283]) y
- Una composición que comprende el constructo de polipéptido y un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente (Pág. 163, Rev. 18)

Las reivindicaciones dependientes 2, 4 a 7, 10 a 12 y 15 a 19 no mencionan alguna característica que haga nueva a la proteína de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en: *“Un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y el segundo dominio comprende (...)”* (Radicado N° NC2017/0012882 del 24 de abril de 2018).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Un polipéptido de fusión que comprende	Una proteína de fusión que comprende: (Pág. 29, Rev. 1)
un primer dominio, que comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y	Un anticuerpo asociado a un antígeno tumoral (TAA) unido directamente a (Pág. 29, Rev. 1)
Un segundo dominio que comprende un interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) aglicosilado relativo a SEQ ID NO: 1, una secuencia de aminoácidos modificada por las mutación(es) atenuante(s) seleccionadas del grupo que consiste de L15A, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K, R33Q, H34A, Q40A, D114R, L117A, R120A, R120E, R125A, R125E, K131A, E132A, K133A, K134A, M148A, R149A, S152A, L153A, N156A, (L30A, H57Y, E58N y Q61S), (M148A, H57Y, E58N y Q61S), (L153A, H57Y, E58N y Q61S), (R144A, H57Y, E58N y Q61S), (N65A, L80A, Y85A y Y89A) (N65A, L80A, Y85A, Y89A y D114A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y L117A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y R120A), (Y85A, Y89A y D114A), (D114A y R120A), (L117A y R120A), (L117A, R120A y K121A), (R120A y K121A), (R120E y K121E), sustitución de R en la posición 144 por A, D, E, G, H, I, K, L, N, Q, S, T, V o Y, sustitución de A en la	Una molécula de interferón alfa (IFN- α) (Pág. 29, Rev. 1), en donde la molécula de interferón SEQ ID NO: 13 comprende al menos una mutación seleccionada de grupo que consiste en: H57Y, E58N, Q61S, H57S, E58S, H57A, E58A, Q61A, R149A, R162A, L30A, D35E, E165D, L26A, F27A, L135A, A145V y combinaciones de estas (Pág. 29, Rev. 4).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

posición 145 por D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y y, delección de los residuos L161 a E165.

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la proteína de fusión de la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en el documento D2 que enseña una proteína de fusión que comprende: un anticuerpo asociado a un antígeno tumoral (TAA) unido directamente a una molécula de interferón alfa (IFN- α) (Pág. 29, Rev. 1), en donde la molécula de interferón SEQ ID NO: 13 comprende al menos una mutación seleccionada de grupo que consiste en: H57Y, E58N, Q61S, H57S, E58S, H57A, E58A, Q61A, R149A, R162A, L30A, D35E, E165D, L26A, F27A, L135A, A145V y combinaciones de estas (Pág. 29, Rev. 4). La SEQ ID NO: 13 del documento D2 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 1 y 2 de la solicitud (entendiendo que el residuo X de la posición 106 de la SEQ ID NO: 1 se puede sustituir por cualquiera de los aminoácidos existentes). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```
SEQ_ID_NO_1          CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRLSLFSLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
US_2013_0230517_A1_13 CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRLSLFSLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
SEQ_ID_NO_2          CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRLSLFSLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
*****

SEQ_ID_NO_1          QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGVXETPLMKEDSILAVR
US_2013_0230517_A1_13 QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGVXETPLMKEDSILAVR
SEQ_ID_NO_2          QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGV-ETPLMKEDSILAVR
*****

SEQ_ID_NO_1          KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE
US_2013_0230517_A1_13 KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE
SEQ_ID_NO_2          KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE
*****
```

Figura 2: Alineamiento entre las SEQ ID NO: 1 y 2 de la proteína IFN alfa de la solicitud y la SEQ ID NO: 13 (US_2013_0230517_A1_13) de la proteína IFN alfa del documento D2.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D2.

Asimismo, el documento D2 divulga:



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

- el antígeno tumoral (TAA) al que se une el anticuerpo el cual puede seleccionarse del grupo que consiste en: anti-HER2/neu, anti-HER3, anti-HER4, anti-CD4, anti-CD19, anti-CD20, anti-CD22, anti-CD25, anti-CD33, anti-CD138, anti-CD200, anti-CD276, anti-CXCR3, anti-CXCR5, anti-CCR3, anti-CCR4, anti-CCR9, anti-CRTH2, anti-PMCH, y anti-endoplasmina (Pág. 29, Rev. 5).
- La unión de molécula de fusión la cual puede comprender una unión directa o un conector peptídico (Pág. 29, Rev. 18),
- Una composición farmacéutica que comprende la molécula de fusión y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 29, Rev. 19)
- Las moléculas de ácido nucleico que codifican las proteínas de fusión (Pág. 2, Párr. [0027]), los vectores que las comprenden (Pág. 6, Párr. [0068]) y las células huésped que los contienen (Pág. 6, Párr. [0070]).

Las reivindicaciones dependientes 2, 4 a 6, 10 a 12 y 15 a 19 no mencionan alguna característica que haga nueva a la proteína de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 1 consiste en: *“Un polipéptido de fusión que comprende un primer y un segundo dominio, en el que el primer dominio comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y el segundo dominio comprende (...)”* (Radicado N° NC2017/0012882 del 24 de abril de 2018).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3
Un polipéptido de fusión que comprende	Una proteína de fusión que comprende: (Pág. 66, Rev. 1)
un primer dominio, que comprende un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular y	Un anticuerpo cuyo blanco es un antígeno diferencialmente expresado sobre células T activadas (Pág. 66, Rev. 1)
Un segundo dominio que comprende un interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) aglicosilado relativo a SEQ ID NO: 1, una secuencia de aminoácidos modificada por las mutación(es) atenuante(s) seleccionadas del grupo que consiste de L15A, R22A, R23A, S25A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33A, R33K, R33Q, H34A, Q40A, D114R, L117A, R120A, R120E, R125A, R125E, K131A, E132A, K133A, K134A, M148A, R149A, S152A,	Una molécula de interferón alfa (IFN- α) (Pág. 66, Rev. 1), en donde la molécula de interferón SEQ ID NO: 19 (Pág. 35, líneas 4 y 5) comprende una serie de mutaciones puntuales como

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

L153A, N156A, (L30A, H57Y, E58N y Q61S), (M148A, H57Y, E58N y Q61S), (L153A, H57Y, E58N y Q61S), (R144A, H57Y, E58N y Q61S), (N65A, L80A, Y85A y Y89A) (N65A, L80A, Y85A, Y89A y D114A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y L117A), (N65A, L80A, Y85A, Y89A y R120A), (Y85A, Y89A y D114A), (D114A y R120A), (L117A y R120A), (L117A, R120A y K121A), (R120A y K121A), (R120E y K121E), sustitución de R en la posición 144 por A, D, E, G, H, I, K, L, N, Q, S, T, V o Y, sustitución de A en la posición 145 por D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y y, delección de los residuos L161 a E165.	H57Y, E58N, Q61S entre otras (Pág. 35, Tabla 1)
---	---

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la proteína de fusión de la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en el documento D3 que enseña una proteína de fusión que comprende un anticuerpo cuyo blanco es un antígeno diferencialmente expresado sobre células T activadas unido a una molécula de interferón alfa (IFN- α) (Pág. 66, Rev. 1), en donde la molécula de interferón SEQ ID NO: 19 (Pág. 35, líneas 4 y 5) comprende una serie de mutaciones puntuales como H57Y, E58N, Q61S entre otras (Pág. 35, Tabla 1). La SEQ ID NO: 19 del documento D3 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 1 y 2 de la solicitud (entendiendo que el residuo X de la posición 106 de la SEQ ID NO: 1 se puede sustituir por cualquiera de los aminoácidos existentes), como se evidencia en la Figura 3. Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```

SEQ_ID_NO_1      CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRLSLFSLCKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
WO_2014_028502_19 CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRLSLFSLCKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
SEQ_ID_NO_2      CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRLSLFSLCKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
*****

SEQ_ID_NO_1      QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGVXETPLMKEDSILAVR
WO_2014_028502_19 QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGVXETPLMKEDSILAVR
SEQ_ID_NO_2      QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGV-ETPLMKEDSILAVR
*****

SEQ_ID_NO_1      KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE
WO_2014_028502_19 KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE
SEQ_ID_NO_2      KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE
*****

```

Figura 3: Alineamiento entre las SEQ ID NO: 1 y 2 de la proteína IFN alfa de la solicitud y la SEQ ID NO: 19 (WO_2014_028502_19) de la proteína IFN alfa del documento D2.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10612

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D3.

Asimismo, el documento D3 divulga:

- El antígeno de unión al que se une específicamente el anticuerpo el cual se selecciona del grupo que consiste en: CD70, CD 127, CD30, CD40L/CD154, CD25, CD69, CD71, HLA-DR, CD38, CD97, CD134/OX40, CD137/4-1BB, MUC18/CD146, CD152/CTLA-4, CD195/FasL, CD212/IL-12R, LAG-3/CD223 TRAIL/CD253, DR6, CD278/ICOS, CD279/PD-1, y Kvl.3 (Pág. 67, Rev. 9)
- La unión del anticuerpo a al péptido de interferón la cual se da a través de un conector de menos de 15 aminoácidos (Pág. 68, Rev. 35)
- Una composición farmacéutica que comprende la molécula de fusión y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 69, Rev. 39)
- Un ácido nucleico que codifica la molécula de fusión (Pág. 70, Rev. 46) y una célula que comprende el ácido nucleico u expresa la molécula de fusión (Pág. 70, Rev. 47).

Las reivindicaciones dependientes 2, 4 a 6, 10 a 12 y 15 a 19 no mencionan alguna característica que haga nueva a la proteína de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013059885	1, 2, 4 a 7, 10 a 12 y 15 a 19	Novedad
D2	US2013230517	1, 2, 4 a 6, 10 a 12 y 15 a 19	Novedad
D3	WO2014028502	1, 2, 4 a 6, 10 a 12 y 15 a 19	Novedad

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **10612**

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Revisado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ.