

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1186

Ref. Expediente N° NC2017/0011487

Señor(a)
AMGEN INC
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
No. Solicitud Internacional		Capítulo II	
Fecha de Presentación Internacional	PCT/US2016/030843		
	4 de mayo de 2016		

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	NC2017/0011487	8 de noviembre de 2017
Reivindicaciones	NC2017/0011487	8 de noviembre de 2017
	NC2017/0011487	19 de enero de 2018
Listado de Secuencias	NC2017/0011487	8 de noviembre de 2017
Prioridad	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/146,136 Fecha: 10 de abril de 2015	

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 al capítulo reivindicatorio presentadas bajo el radicado N° NC2017/0011487 del 19 de enero 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

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

Oficio N° 1186

Ref. Expediente N° NC2017/0011487

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 24 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0011487 del 19 de enero de 2018).

Título de la solicitud: "MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULATORIAS" (Radicado N° NC2017/0011487 del 8 de noviembre de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener compuestos biológicos que permitan expandir las células T reguladoras que permitan expresar CD25 y hacerlas más eficientes para suprimir la inflamación autoinmune, donde estos compuestos tengan atributos óptimos para un tratamiento terapéutico humano.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una muteína de interleucina-2 humana (IL-2), caracterizada porque comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, H16A, H16D, H16E, H16G, H16K, H16M, H16N, H16Q, H16R, H16S, H16T, H16V, H16Y, L19A, L19D, L19E, L19G, L19K, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20H, D20K, D20R, D20T, D20W, D20Y, M23H, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84H, D84I, D84K, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, S87Y, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88H, N88I, N88K, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, N88Y, V91D, V91E, V91G, V91H, V91K, V91N, V91R, V91S, I92H, I92K, I92R, E95G, E95I, E95K, y E95R.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 14/55.

5. De la solicitud de patente

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

La reivindicación 1 no es clara, porque la referencia a "estimula células T reguladoras en relación con otras células T o células NK, tanto en ensayos in vitro y en ratones humanizados (ratones NSG reconstituidos con células madre hematopoyéticas CD34+)" corresponde a un resultado a alcanzar y no definen la muteína de la presente



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1186

Ref. Expediente N° NC2017/0011487

solicitud, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 22 no es clara ni concisa, porque en el literal b) se caracteriza el anticuerpo en función de “competir por la unión a la citoquina de IL – 2”, lo cual no corresponde a una característica técnica esencial. Además, en el literal b) se repite la materia ya mencionada en el literal a). Por lo tanto, se sugiere eliminar el literal b), o incluir dentro del mismo características esenciales que sean optativas y que no hayan sido mencionadas dentro del literal a).

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, debido a que no es evidente el desarrollo de anticuerpos anti IL-2 conjugados con citoquinas IL-2. Además, dentro de la Descripción tampoco existe referencia a los anticuerpos anti IL-2 donde el dominio variable de la cadena pesada tiene la SEQ ID NO: 237-272 y el dominio variable de la cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia tiene la SEQ ID NO: 165-200. Se sugiere realizar las respectivas aclaraciones.

6. Unidad de invención (Art. 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 3 Grupos Inventivos, los cuales están definidos por las siguientes características esenciales:

- Grupo Inventivo I: Una muteína de IL – 2 que comprende la IL – 2 de SEQ ID N° 1 con mutaciones seleccionada de L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, H16A, H16D, H16E, H16G, H16K, H16M, H16N, H16Q, H16R, H16S, H16T, H16V, H16Y, L19A, L19D, L19E, L19G, L19K, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20H, D20K, D20R, D20T, D20W, D20Y, M23H, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84H, D84I, D84K, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, S87Y, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88H, N88I, N88K, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, N88Y, V91D, V91E, V91G, V91H, V91K, V91N, V91R, V91S, I92H, I92K, I92R, E95G, E95I, E95K, y E95R; y proteínas de fusión con Fc (Reivindicaciones 1 a 21).



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1186

Ref. Expediente N° NC2017/0011487

- Grupo Inventivo II: Un anticuerpo anti-IL-2 que comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera, en el que dicho anticuerpo de referencia es 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, o 18H9, y en donde el dominio variable de la cadena pesada tiene la SEQ ID NO: 237-272 y el dominio variable de la cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia tiene la SEQ ID NO: 165-200 (Reivindicaciones 22 y 23).
- Grupo Inventivo III: Un complejo aislado, caracterizado porque comprende un anticuerpo anti-IL-2 humano y a una citoquina de IL-2 humana (Reivindicación 24).

La falta de Unidad de Invención radica en el hecho de que tanto las muteínas de IL – 2 como los anticuerpos anti IL – 2 corresponden a dos desarrollos estructurales completamente diferentes que no guardan un concepto inventivo común, teniendo en cuenta que en el estado de la técnica (representado por los documentos WO2014153111, WO2014153063, WO2010085495 y US2006269515) se divulga la obtención de muteínas de IL – 2 con mutaciones específicas que les confieren propiedades de actuar sobre las citoquinas de células T, donde no hacen referencia a otros desarrollos de otras estructuras que actúan sobre IL – 2, de tal manera que al establecer este concepto inventivo, existe más de una invención dentro de la presente solicitud.

En consecuencia, se le sugiere al solicitante presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias para cada uno de los Grupos Inventivos anteriormente divulgados, o se le sugiere limitar la solicitud inicial a un solo Grupo Inventivo, eliminando de la misma los otros Grupos Inventivos.

Se le recuerda al solicitante que si decide limitar el objeto de la solicitud a uno de los Grupos Inventivos diferentes al que será estudiado dentro del presente Oficio, deberá realizar el pago para un nuevo Examen de Patentabilidad.

7. 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: El 10 de abril de 2015. Se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014/153111	Interleukin-2 muteins for the expansion of t-regulatory cells	25/Septiembre/2014



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1186

Ref. Expediente N° NC2017/0011487

D2	WO2014/153063	Aglycosylated Fc – containing polypeptides	25/Septiembre/2014
D3	WO2010/085495	Compositions and methods of treating inflammatory and autoimmune diseases	27/Julio/2010
D4	US2006269515	Interleukin-2 muteins	30/Noviembre/2006

El documento D1¹ divulga muteínas de IL – 2 y proteínas de fusión con Fc para la activación de células T reguladoras (Resumen).

El documento D2² divulga muteínas de IL – 2 con mutaciones, para activación y expansión de células T reguladoras (Pág. 2, ln. 1 – 5).

El documento D3³ divulga moléculas inmunosupresoras variantes de IL – 2, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (Resumen).

El documento D4⁴ divulga muteínas de IL – 2, variantes de las mismas y composiciones farmacéuticas que las contienen (Resumen)

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Para el Grupo Inventivo I

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 divulga *“Una muteína de interleucina-2 humana (IL-2), caracterizada porque comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID N° 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de (...)”* (Radicado N° NC2017/0011487 del 19 de enero de 2018).

Solicitud	D1
Una muteína de IL – 2	Una muteína de IL – 2 (Pág. 41 y 42, SEQ ID N° 16 – 20)
Comprende la SEQ ID N° 1, la cual tiene una mutación seleccionada de N88D, V91K,	Comprende las mutaciones V69A, Q74P, N88D, V91K , C125A

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la muteína de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

1 <https://patents.google.com/patent/WO2014153111A2/en?q=WO2014%2f153111>

2 <https://patents.google.com/patent/WO2014153063A1/en?q=WO2014%2f153063>

3 <https://patents.google.com/patent/WO2010085495A1/en?q=WO2010%2f085495>

4 <https://patents.google.com/patent/US20060269515A1/en?q=US2006269515>



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1186

Ref. Expediente N° NC2017/0011487

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

Adicionalmente, estas muteínas se encuentran conjugadas con porciones de IgG-Fc, empleando la secuencia GGGGS como enlazante entre la muteína de IL – 2 y el Fc de IgG (Pág. 49, tabla 4), así como los nucleótidos que los codifican (Pág. 20)

Las reivindicaciones dependientes 2 a 21 no mencionan características adicionales que haga nueva la de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 1 divulga “Una muteína de interleucina-2 humana (IL-2), caracterizada porque comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID N° 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de (...)” (Radicado N° NC2017/0011487 del 19 de enero de 2018).

Solicitud	D2
Una muteína de IL – 2	Una muteína de IL – 2 (Pág. 2, fig. 3; pág. 3, ln. 33 – 36)
Comprende la SEQ ID N° 1, la cual tiene una mutación seleccionada de N88D	Comprende la SEQ ID N° 1 que tiene las mutaciones N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, N88D , C125A

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la muteína de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

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

Adicionalmente, estas muteínas se encuentran conjugadas entre la muteína de IL – 2 y un Fc de IgG (Pág. 8, ln. 20 – 36) a través de oligopéptidos conectores entre la muteína IL – 2 y la porción de IgG-Fc (Pág. 13, ln. 17 – 34), así como los nucleótidos que los codifican (Pág. 17 – 24).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 21 no mencionan características adicionales que haga nueva la de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1186

Ref. Expediente N° NC2017/0011487

La reivindicación 1 divulga “Una muteína de interleucina-2 humana (IL-2), caracterizada porque comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID N° 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de (...)” (Radicado N° NC2017/0011487 del 19 de enero de 2018).

Solicitud	D3
Una muteína de IL – 2	Una muteína de IL – 2 (Pág. 4, ln. 24 – 33; pág. 6, ln. 3 – 17)
Comprende la SEQ ID N° 1, la cual tiene una mutación seleccionada de H16N, N88D	Comprende la SEQ ID N° 1 que tiene las mutaciones E15Q, H16N , Q22E, D84N, K48E, V69A, N71R, N88D , E95Q

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la muteína de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

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

Adicionalmente, el documento D3 se refiere los nucleótidos que los codifican las muteínas de IL – 2 (Pág. 7 y 8).

Las reivindicaciones dependientes 2, 3 y 16 a 19 no mencionan características adicionales que haga nueva la de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 divulga “Una muteína de interleucina-2 humana (IL-2), caracterizada porque comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID N° 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de (...)” (Radicado N° NC2017/0011487 del 19 de enero de 2018).

Solicitud	D1	D4
Una muteína de IL – 2	Una muteína de IL – 2 (Pág. 41 y 42, SEQ ID N° 16 – 20)	Una muteína de IL – 2 (Pág. 9 y 10, tabla 1)
Comprende la SEQ ID N° 1, la cual tiene una mutación seleccionada de E15A, H16D, H16E, L19D, L19E, D20E, R81S, R81T, D84R, N88D, N88H, V91D, V91E, V91G, V91N, E95G	Comprende las mutaciones V69A, Q74P, N88D , V91K , C125A	Comprende la SEQ ID N° 6 o 8, la cual tiene una mutación seleccionada de E15A, H16D, H16E, L19D, L19E, D20E, R81S, R81T, D84R, N88D, N88H, V91D, V91E, V91G, V91N, E95G



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1186

Ref. Expediente N° NC2017/0011487

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a las muteínas de IL – 2 reclamadas en la reivindicación 1, porque este documento divulga la obtención de muteínas de IL – 2 con mutaciones con respecto a la IL – 2 de SEQ ID N° 1, donde las principales mutaciones son N88D y V91K, con actividad estimuladora y reguladora de células T reguladoras y de células NK, donde esto implica el incremento de la expresión de CD25 en estas células T, lo que conlleva a que se mejore la actividad antiinflamatoria. Además, este documento también se refiere a la obtención de una proteína de fusión que comprende la muteína de IL – 2 y una región Fc de IgG1 (Pág. 2 – 5; pág. 41 y 42, SEQ ID N° 16 – 20).

La diferencia entre la muteína de IL – 2 reclamada en la reivindicación 1 con respecto a la muteína divulgada en el documento D1, consiste en que la muteína de la solicitud comprende sustituciones adicionales que se seleccionan de E15A, H16D, H16E, L19D, L19E, D20E, R81S, R81T, D84R, N88H, V91D, V91E, V91G, V91N, E95G.

No hay evidencia de un efecto técnico inesperado asociado a la inclusión de dichas sustituciones, porque al comparar el desarrollo de la solicitud en estudio y el desarrollo de la divulgación del documento D1, se observa que en primer lugar, los ejemplos establecidos en ambos documentos son los mismos, donde se obtienen los mismos resultados; y en segundo lugar, no hay evidencia de que las sustituciones planteadas por el solicitante (aparte de las mutaciones N88D y V91K, que también son divulgadas en el documento D1) generen la actividad efectuada de manera inesperada o mejorada con respecto a la divulgación del documento D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar las muteínas divulgadas en el documento D1, para obtener muteínas de IL – 2 alternativas con actividad sobre células T.

Sin embargo, el documento D4 divulga muteínas de IL – 2 con actividad estimuladora de células T y células NK, con el propósito de incrementar la actividad reguladora de estos tipos de células, así como mejorar actividad antiinflamatoria sin incrementar la toxicidad asociada (Pág. 4, párr. [0039]; pág. 8, párr. [0086]; pág. 10, párr. [0097]; pág. 9 y 10, tabla 1).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia modificaría las muteínas divulgadas en el documento D1, incluyendo las sustituciones sugeridas en el documento D4, para obtener las muteínas de IL – 2 propuestas en la solicitud, de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo con lo divulgado en los documentos D1 y D4, carece de nivel inventivo.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1186

Ref. Expediente N° NC2017/0011487

Las reivindicaciones dependientes 2 a 21 no mencionan características adicionales que aporten nivel inventivo a la muteína de IL – 2 de la reivindicación 1. Por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014/153111	1 a 21	Novedad y Nivel Inventivo
D2	WO2014/153063	1 a 21	Novedad
D3	WO2010/085495	1 a 3 y 16 a 19	Novedad
D4	US2006269515	1 a 21	Nivel Inventivo

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.

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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

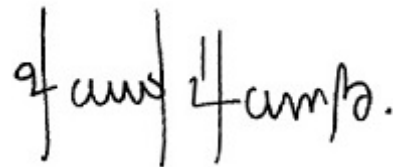
Oficio N° 1186

Ref. Expediente N° NC2017/0011487

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 el recurso de la vía gubernativa.

El anterior oficio fue elaborado el 8 de febrero de 2019

Atentamente,



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES
Revisado: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES

