

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

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Señor
TEVA PHARMACEUTICALS AUSTRALIA PTY LTD

TÍTULO DE LA SOLICITUD: "POLIPÉPTIDO DE FUSIÓN QUE COMPRENDE UN PRIMER DOMINIO DIRIGIDO A UN ANTÍGENO ASOCIADO A LA SUPERFICIE CELULAR Y UN SEGUNDO DOMINIO QUE COMPRENDE INTERFERÓN A 2B AGLICOSILADO".

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/AU2015/050654

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de octubre de 2015.

PRIORIDAD: AU 2014904326 29 de octubre de 2014.

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. 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
	NC2017/0004318	9 de enero de 2019
Dibujos:	NC2017/0004318	28 de abril de 2017
Oposición:	NC2017/0012882	14 de diciembre de 2017
Respuesta del solicitante a la Oposición:	NC2017/0012882	24 de abril de 2018
Respuesta del solicitante:	NC2017/0004318	9 de enero de 2019

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 09 de enero de 2019, bajo el numero N° NC2017/0004318, por ajustarse a los requisitos legales.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

3. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 19 del capítulo reivindicatorio del radicado N° NC2017/0004318 del 09 de enero de 2019.

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.

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 la(s) 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 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.

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.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 4 no son concisas ya que se refieren a un polipéptido de fusión que comprende dos dominios, en donde el segundo dominio SEQ ID NO: 1 pretende caracterizarse mediante la expresión: *“interferón alfa aglicosilado”*, el cual se considera un resultado a alcanzar y no define a dicha variante de IFN alfa, puesto que la reivindicación incluiría cualquier alternativa presente o futura que lleve a una molécula IFN alfa aglicosilada, es decir que, comprendería cualquier sustitución en cualquier residuo de aminoácido que modifique un sitio potencial de glicosilación de dicha SEQ ID NO: 1. Sin embargo, de acuerdo con los servidores web para la determinación de sitios de O-glicosilación (NetOGlyc 4.0 Server¹), solo existe un sitio potencial de O-glicosilación en las SEQ ID NO: 1 y 2² que corresponde a la posición 11, mientras que según se menciona en la descripción y en las reivindicaciones dependientes la aglicosilación se debe a una sustitución en las posición 106 de dichas secuencias. Se sugiere al solicitante suministrar la posición de la sustitución y los aminoácidos sustituyentes de manera que se defina de manera precisa y mediante la estructura la variante de IFN alfa incluida en la proteína de fusión, ya que de acuerdo con la descripción se evidencia que esto corresponde a una característica esencial de la invención.
- 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, así como tampoco se menciona su antígeno 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

1 <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetOGlyc/>

2 <http://www.cbs.dtu.dk/cgi-bin/webface2.fcgi?jobid=5C6DDB4400004B64B358B432&wait=20>



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

con respecto a la SEQ ID NO: 1 o 2, 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 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.

- 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 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 abarca una cantidad indeterminada de estructuras, que no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas soportadas de manera que se encuentren definidas por sus secuencias de aminoácidos.
- 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 multiplicidad de estructuras todas las cuales 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.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

- 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 y mediante su función señalando el antígeno blanco de su actividad, por lo que se sugiere unificar las reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 13 y 14 son reivindicaciones independientes y no presentan todas las características técnicas esenciales de la proteína de fusión reclamada. Se sugiere hacer las correcciones y/o aclaraciones necesarias.

5. Unidad de invención (Art 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es 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 y el segundo dominio comprende un interferón $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) SEQ ID NO: 1 o 2, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en 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).

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

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 (Reivindicaciones 1 a 19).

Grupo inventivo 2: 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 (Reivindicaciones 1 a 6, 10 a 12 y 15 a 19).

Grupo inventivo 3: 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,



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

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 (Reivindicaciones 1 a 6, 10 a 12 y 15 a 19).

Se sugiere 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 solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND.

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*



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

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.”

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, 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, 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.”

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



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

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

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.”

Además, argumenta el opositor que “la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica y prueba de ello son los siguientes documentos publicados anteriormente a la fecha de presentación de la solicitud en estudio:”

- 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 ya que describe un constructo de polipéptido que comprende un péptido o polipéptido de señalización enlazado a un anticuerpo o fragmento de unión a un antígeno que se une a un antígeno asociado a la superficie celular” y cita el resumen, además menciona que “en una modalidad particular, el constructo de polipéptido, o lo que es igual, 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” citando los Párr. [0024-26]; también menciona que “todas las mutaciones de atenuación del IFN $\alpha 2b$ que se mencionan en la reivindicación 1 de la solicitud en curso como posibles modificaciones del polipéptido, son divulgadas por dicha anterioridad en



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

la tabla 27.” Por lo que la idea de proveer un polipéptido como el de la reivindicación 1 ya era conocida en el documento WO2013/059885 y la solicitud no cumple con el requisito de novedad.

A continuación se refiere el opositor a la anterioridad US2013230517, la cual *“también objeta la novedad ya que describe una proteína de fusión con un IFNa2b aglicosilado atenuado enlazado a un anticuerpo que se une a un antígeno de superficie celular (ver abstract),”* que permite *“obtener proteínas de fusión con la misma estructura y por lo tanto la misma función que las reivindicadas por la solicitud ya que a la secuencia silvestre de IFNa2b de SEQ ID NO: 13, se le permiten sustituciones de atenuación y mutaciones”* y se refiere a la Tabla 1 que relaciona las mutaciones específicas para dicho documento.

Sostiene el opositor que como *“las características técnicas esenciales de la solicitud corresponden con las mismas determinadas por ambos documentos del estado de la técnica, no puede atribuirse novedad a los polipéptidos de fusión reclamados; adicionalmente, al no presentarse características diferentes y efectos asociados a las mismas de los polipéptidos, composiciones, polinucleótidos, vectores, células y métodos de las reivindicaciones dependientes (2 – 19), no hay razones que permitan identificar un carácter novedoso a lo solicitado.”*

Finalmente el opositor menciona que *“tanto las proteínas de fusión en cuanto a su actividad y estructura, no exhiben ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar el nivel inventivo de la solicitud; en consecuencia, con los argumentos dados en el presente escrito, 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 y por los conocimientos y datos propios empleados por el experto medio en la materia para llegar al objeto reclamado.”*

7. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 de octubre de 2014, 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:



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013059885	"Polypeptide constructs and uses thereof"	02/Marzo/2013
D4	Ghasriani H., et al., Journal of Biological Chemistry	"A Single N-Acetylgalactosamine Residue at Threonine 106 Modifies the Dynamics and Structure of Interferon α 2a around the Glycosylation Site"	04/Enero/2013

El documento D1³ 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).

El documento D4⁴ divulga la determinación de la estructura tridimensional del GalNAc α -IFN α 2a, mediante espectroscopia de amplia resolución por NMR que revela como la adición de una unidad de monosacáridos Thr-106 disminuye significativamente el bucle de glicosilación en escala de nano segundos lo que resulta en una disminución de la dinámica de dicho bucle (Pág. 1, Resumen).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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° NC2017/0004318 del 09 de enero de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

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

4 Ghasriani H., et al. (2003). A Single N-Acetylgalactosamine Residue at Threonine 106 Modifies the Dynamics and Structure of Interferon α 2a around the Glycosylation Site. *The Journal of Biological Chemistry* Vol. 288, NO. 1, pp. 247–254. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3537019/>



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Características esenciales	D1	D4
Un polipéptido de fusión que comprende	Un constructo de polipéptido que comprende (Pág. 161, Rev. 1)	Una proteína IFN- α (Pág. 249, Col. Der. <i>Sample Preparation</i>)
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)	No se menciona
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 posición 145 por D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V o Y y,	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 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).	Se determinó mediante espectroscopia de amplia resolución por NMR que la adición de una unidad de monosacáridos Thr-106 disminuye significativamente el bucle de glicosilación. IFN $\alpha 2b$ (Pág. 252, Col. Izq. <i>Discussion</i>)



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

delección de los residuos L161 a E165.		
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque 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 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 IFN α 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).

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

```

SEQ_ID_NO_1      CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRI SLF SCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
WO2013059885_3  CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRI SLF SCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
SEQ_ID_NO_2      CDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRRI SLF SCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMI
*****
SEQ_ID_NO_1      QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGVXETPLMKEDSILAVR
WO2013059885_3  QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGVXETPLMKEDSILAVR
SEQ_ID_NO_2      QQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQQLNDLEACVIQGVGV-ETPLMKEDSILAVR
*****

```



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

SEQ_ID_NO_1	KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE
WO2013059885_3	KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE
SEQ_ID_NO_2	KYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE

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.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el constructo divulgado en el documento D1 consiste en que la solicitud menciona que el segundo dominio comprende un IFN α 2b que es aglicosilado.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la aglicosilación de dicho segundo dominio, en razón a que no se refieren en la reivindicación las características técnicas estructurales que definen a la molécula, específicamente las sustituciones y las posiciones dentro de la SEQ ID NO: 1 del IFN α 2b que permiten obtener una estructura aglicosilada, siendo imposible asociar las pruebas técnicas anexas que se relacionan con secuencias específicas de proteínas de fusión IFN α 2b en las cuales se ha sustituido el sitio de glicosilación T106 por diferentes residuos de aminoácidos o en las cuales se ha eliminado dicha posición T106 (Pág. 67-137); por lo que, podría incluso obtenerse cualquier proteína de fusión IFN α -anticuerpo aglicosilada sin ninguna modificación estructural dentro de la SEQ ID NO:1, mediante la expresión y purificación en sistemas que carecen de maquinaria de glicosilación (ej. sistemas de expresión procariotas).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el constructo IFN α -anticuerpo del documento D1 para obtener un constructo alternativo”.

Sin embargo, ensayos comparativos estructurales entre una proteína IFN- α 2b glicosilada en el residuo Thr106 y una proteína IFN- α 2b no glicosilada (Pág. 249, Col. Der. *Results*) ya habían sido divulgados en el documento D4 que enseña, como se determinó mediante espectroscopia de amplia resolución por NMR que la adición de una unidad de monosacáridos Thr-106 disminuye significativamente el bucle de glicosilación. IFN α 2b (Pág. 252, Col. Izq. *Discussion*).

El documento D4 también enseña los métodos para la producción de dicha IFN- α 2b en un sistema procariota que permite la obtención de variantes no glicosiladas, así como métodos para sintetizar *in vitro* la IFN α 2b glicosilada en la posición T106 (Pág. 248, Col. Izq. *Experimental procedures*).



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada, estaría motivada a incluir una IFN- α 2b no glicosilada como del documento D4 en una proteína de fusión IFN- α 2b-anticuerpo como la del documento D1, para así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

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 Ic, 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)
- Los vectores de expresión que contiene el ADN que codifica la proteína de fusión IFN α -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)



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

Las reivindicaciones dependientes 2 a 19 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la proteína de fusión de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

1. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013059885	1 a 19	Nivel Inventivo
D4	Ghasriani H., et al., Journal of Biological Chemistry	1 a 19	Nivel Inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos con respecto a la claridad de la solicitud

1. El solicitante argumenta que: *“la aglicosilación del IFN α 2b es esencial para la invención”* y que esto es una *“característica técnica principal que distingue al péptido de la solicitud de la técnica previa en particular del documento WO2013059885”* y señala que *“las ventajas de usar IFN α 2b aglicosilado se explican a lo largo de la solicitud y en particular en el párrafo [0051]”*, además menciona que la molécula nativa contiene una glicosilación en posición T106, en donde dicho residuo en la presente solicitud ha sido eliminado o reemplazado por otro residuo y además menciona que *“la presente invención no está dirigida a ningún método particular para lograr la aglicosilación”*, en consecuencia considera que *“la sugerencia del examinador de restringir las reivindicaciones de la presente solicitud a las variaciones particulares de aminoácidos que causan aglicosilación es un requisito innecesario y que limita injustificadamente y en exceso el alcance de la protección buscada para la presente solicitud”*.

Se aclara que, si bien han sido tenidos en cuenta los argumentos del solicitante con relación a la importancia de la eliminación de la posición T106 o su sustitución por una variedad de aminoácidos en la estructura del IFN α 2b, así como también las pruebas técnicas relacionadas, esta Oficina considera que las



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

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

reivindicaciones carecen de concisión toda vez que reclaman una proteína de fusión IFN α 2b “aglicosilada” sin referir las características técnicas esenciales que permiten lograr dicha aglicosilación, por lo que dicha expresión es considerada un resultado a alcanzar que no define de manera precisa la estructura de la molécula descrita en la solicitud (la cual se describe mencionando las sustituciones en la posición 106 o eliminación de dicho residuo T106) y además, no permite diferenciarla del estado de la técnica ya que, la “aglicosilación” puede lograrse de distintas maneras muchas de las cuales no implican una modificación estructural de la molécula, por ejemplo pueden obtenerse IFN α 2b aglicosilados mediante la expresión y purificación en sistemas que no contengan la maquinaria enzimática que permita la glicosilación, tal es el caso de sistemas de expresión que emplean procariotas como *E. coli* entre otros; por tal razón y teniendo en cuenta que como lo menciona el solicitante en su argumento *“la invención no está dirigida a ningún método particular para lograr la aglicosilación”*, es necesario que se incluyan de manera precisa las modificaciones estructurales que conllevan a la obtención de la proteína IFN α 2b aglicosilada.

Adicionalmente, es fundamental definir estructuralmente las proteínas de fusión, ya que, tal y como se reivindican, no es posible atribuir efecto a todas las posibilidades de polipéptidos de fusión reclamados por el solicitante puesto que se incluyen múltiples alternativas estructurales todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud y no pueden correlacionarse con las pruebas técnicas suministradas en la descripción, por lo que no es posible establecer su funcionalidad y bioactividad.

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 deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

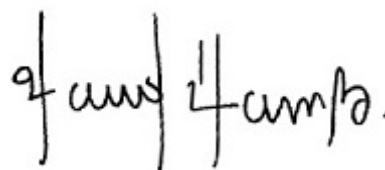
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 803 del 11 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0004318

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.

Atentamente,



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

