

REIVINDICACIONES

1. 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 H16A, H16G, H16K, H16M, H16R, H16S, H16T, H16V, y H16Y.
2. La muteína de IL-2 humana de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada entre H16A, H16G, H16K, H16M, H16R, H16S, H16T, H16V, y H16Y.
3. La muteína de IL-2 humana de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada entre H16G, H16K, H16R, H16T, y H16V.
4. Una proteína de fusión Fc que comprende un Fc y la muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
5. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el Fc es un Fc de IgG1 humana.
6. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque la IgG1Fc humana comprende una o más mutaciones que alteran la función efectora de dicha Fc, en donde la IgG1 humana comprende una sustitución en N297, y en donde la sustitución en N297 es N297G.
7. La proteína de fusión Fc de la reivindicación 5 o 6, caracterizada porque comprende una sustitución o delección de la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana.

8. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana se elimina.
9. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-8, caracterizada porque un enlazador conecta las porciones de muteína Fc y IL-2 humana de dicha proteína.
10. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el enlazador es GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT o (SEQ ID NO: 6), e YGNGT (SEQ ID NO: 7).
11. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-10, caracterizada porque la muteína de IL-2 comprende además una adición, sustitución o delección de aminoácidos que altera la glicosilación de dicha proteína de fusión Fc cuando se expresa en células de mamífero.
12. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la muteína de IL-2 comprende una sustitución T3 o S5.
13. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-12, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende un dímero Fc.
14. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende dos muteínas de IL-2.
15. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende una única muteína de IL-2.
16. Un ácido nucleico aislado que codifica la muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-15.
17. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 16 unido operativamente a un promotor.

18. Una línea celular hospedera que comprende el ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 16.
19. La línea celular hospedera de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el ácido nucleico aislado está unido operativamente a un promotor.
20. Un método para preparar una muteína de IL-2 humana o proteína de fusión Fc, caracterizado porque comprende cultivar una línea celular hospedera de conformidad con la reivindicación 19 en condiciones en las que dicho promotor se expresa y recolecta la muteína de IL-2 humana o la proteína de fusión Fc a partir de dicho cultivo.
21. Un método para aumentar la relación de células T reguladoras (Tregs) a células T no reguladoras dentro de una población de células T, caracterizado porque comprende poner en contacto la población de células T con una cantidad eficaz de una muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una cantidad eficaz de una proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-15.

P-14398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0011487**
Solicitud de patente a nombre de **AMGEN INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **AMGEN INC.**, domiciliada en Thousand Oaks, CA, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **1186** notificado mediante notificación electrónica el 11 de febrero de 2019, relacionado con el 1º concepto técnico de fondo, atentamente me permito manifestar que:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 21 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Como primera medida, se modificó la reivindicación 1 con el propósito de limitar la solicitud a una muteína de interleucina-2 humana (IL-2) que comprende mutaciones novedosas en la posición H16.
- 1.2** Asimismo, se modificó la reivindicación 1 con el propósito de eliminar la expresión "*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+)*" objetada por el examinador por considerar que corresponde a un resultado a alcanzar y no define la muteína de la presente solicitud.

-
- 1.3 De igual forma, las reivindicaciones dependientes 2 y 3 fueron limitadas conforme con las limitaciones introducidas a la reivindicación 1.
- 1.4 Adicionalmente, se modificó la reivindicación 18 y 19 con el propósito de redirigir las reivindicaciones a una línea celular hospedadora.
- 1.5 Por otra parte, las reivindicaciones 22 a 24 no se presentan en esta oportunidad. Sin embargo, dicha exclusión no debe entenderse de manera alguna como una renuncia del solicitante a la materia de dichas reivindicaciones. El solicitante se reserva el derecho de incluir la materia de dichas reivindicaciones en posteriores solicitudes divisionales.
- 1.6 Finalmente, las demás reivindicaciones han sido modificadas solo para propósitos de reenumeración y para ajustar la dependencia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, concisión, unidad de invención y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Unidad de Invención

El examinador manifiesta que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a tres grupos inventivos, que consisten en un primer grupo inventivo dirigido a una muteína de IL – 2 que comprende la IL – 2 de SEQ ID N.º 1 con mutaciones seleccionadas de un grupo específico (Reivindicaciones 1 a 21), un segundo grupo inventivo dirigido a un anticuerpo anti-IL-2 (Reivindicaciones 22 y 23), y un tercer grupo inventivo dirigido a un complejo aislado que comprende un anticuerpo anti-IL-2 humano y a una citoquina de IL-2 humana (Reivindicación 24).

En respuesta a la objeción del examinador, la solicitud ha sido redirigida al **primer grupo inventivo** (Reivindicaciones 1 a 21), por lo cual las reivindicaciones 22 a 24 han sido excluidas del actual pliego reivindicatorio. Sin embargo, se hace claridad en que el solicitante no está renunciando a la materia inventiva de dicho grupo, sino que se reserva el derecho de presentar la materia inventiva de dichos grupos en una futura solicitud divisional.

Al respecto se hace notar que si bien el examinador considera que el anticuerpo anti-IL-2 de las reivindicaciones 22 y 23, y el complejo aislado que comprende un anticuerpo

anti-IL-2 humano y a una citoquina de IL-2 humana de la reivindicación 24 pertenecen a grupos inventivos diferentes, consideramos que estos forman un solo grupo inventivo dirigido a la invención presentada en el Ejemplo 15 y la correspondiente Figura 30 en donde se divulgan la relación de activación de la expansión de células Treg a la expansión de células NK en ratones NSG SCID/Hu tratados con una inyección única de 8 µg de anticuerpo anti-IL-2 complejo con 1.5 µg de IL-2 humana de tipo salvaje", por lo que sería apropiado su estudio como una sola invención.

3. Claridad y concisión de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico, con lo cual se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Descripción

El examinador considera que 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, el examinador considera 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, por lo que sugiere realizar las respectivas aclaraciones.

Al respecto se hace notar la solicitud si divulga de manera suficientemente completa el complejo aislado que comprende un anticuerpo anti-IL-2 humano y a una citoquina de IL-2 humana, al menos en el Ejemplo 15 y la correspondiente Figura 30 en donde se divulga la relación de activación de la expansión de células Treg a la expansión de células NK en ratones NSG SCID/Hu tratados con una inyección única de 8 µg de anticuerpo anti-IL-2 complejo con 1.5 µg de IL-2 humana de tipo salvaje".

5. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de método para preparar un polinucleótido de las antiguas reivindicaciones 1 a 21 a la luz de la

combinación de las enseñanzas descritas en los documentos WO2014/153111 (D1), WO2014/153063 (D2), WO2010/085495 (D3) y US2006269515 (D4).

Al respecto, se desea destacar que, tal como se describe en la primera sección del presente escrito, la actual solicitud de patente ha sido limitada a *“una muteína de interleucina-2 humana (IL-2) que comprende mutaciones novedosas en la posición H16”*, con el propósito de diferenciarla de claramente del estado del arte.

En consecuencia, es posible manifestar que la invención del actual pliego reivindicatorio cumple con el requisito de nivel inventivo, según lo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486/00.

6. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene un número menor de cláusulas que el estudiado anteriormente y es, en esencia, una limitación al anterior pliego reivindicatorio.

Por otra parte, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en el Título X de la Circular Única.

7. Conclusiones

Considerando los argumentos indicados anteriormente, es claro que la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 21 cumple con los requisitos de claridad, concisión, unidad de invención y nivel inventivo, tal como se estipula en los artículos 30, 25 y 18 de la Decisión 486/00 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio. Así, respetuosamente se solicita que se reconozca la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial, y, por lo tanto, la Superintendencia de Industria y Comercio conceda el privilegio de patente para la invención titulada *“MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULADORIAS”* a nombre de AMGEN INC..

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones

que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *“Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

8.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye **21** reivindicaciones.

8.2 Comprobante de pago de tasa nuevo examen de patentabilidad.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. 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 H16A, H16G, H16K, H16M, H16R, H16S, H16T, H16V, y H16Y.
2. La muteína de IL-2 humana de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada entre H16A, H16G, H16K, H16M, H16R, H16S, H16T, H16V, y H16Y.
3. La muteína de IL-2 humana de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada entre H16G, H16K, H16R, H16T, y H16V.
4. Una proteína de fusión Fc que comprende un Fc y la muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
5. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el Fc es un Fc de IgG1 humana.
6. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque la IgG1Fc humana comprende una o más mutaciones que alteran la función efectora de dicha Fc, en donde la IgG1 humana comprende una sustitución en N297, y en donde la sustitución en N297 es N297G.
7. La proteína de fusión Fc de la reivindicación 5 o 6, caracterizada porque comprende una sustitución o delección de la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana.

8. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana se elimina.
9. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-8, caracterizada porque un enlazador conecta las porciones de muteína Fc y IL-2 humana de dicha proteína.
10. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el enlazador es GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT o (SEQ ID NO: 6), e YGNGT (SEQ ID NO: 7).
11. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-10, caracterizada porque la muteína de IL-2 comprende además una adición, sustitución o delección de aminoácidos que altera la glicosilación de dicha proteína de fusión Fc cuando se expresa en células de mamífero.
12. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la muteína de IL-2 comprende una sustitución T3 o S5.
13. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-12, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende un dímero Fc.
14. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende dos muteínas de IL-2.
15. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende una única muteína de IL-2.
16. Un ácido nucleico aislado que codifica la muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-15.
17. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 16 unido operativamente a un promotor.

18. Una línea celular hospedera que comprende el ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 16.

19. La línea celular hospedera de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el ácido nucleico aislado está unido operativamente a un promotor.

20. Un método para preparar una muteína de IL-2 humana o proteína de fusión Fc, caracterizado porque comprende cultivar una línea celular hospedera de conformidad con la reivindicación 19 en condiciones en las que dicho promotor se expresa y recolecta la muteína de IL-2 humana o la proteína de fusión Fc a partir de dicho cultivo.

21. Un método para aumentar la relación de células T reguladoras (Tregs) a células T no reguladoras dentro de una población de células T, caracterizado porque comprende poner en contacto la población de células T con una cantidad eficaz de una muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una cantidad eficaz de una proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-15.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0011487
Recibo: 19-51509
Fecha: 21/06/2019

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 299463
CUS: 460936596

Patente PCT
MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULATORIAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600