

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5229 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

Señor
MEDIMMUNE LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“PROTEÍNAS DE FUSIÓN DE GITRL Y USOS DE LAS MISMAS”***.

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/069175.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de agosto de 2016.

PRIORIDADES: US 62/204,212 12 de agosto de 2015.

US 62/350,447 15 de junio de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 06 de julio de 2018, bajo el número NC2018/0002450, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 73 del radicado N° NC2018/0002450 del 06 de julio de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar moléculas anticancerígenas o antivirales.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona subunidades polipeptídicas, incluyendo cada una, como polipéptido de fusión, el dominio de unión a receptor del ligando de GTR (GITRL), un dominio de multimerización, p. ej. dominio de trimerización, y un dominio de Fc de IgG, que pueden formar proteínas multiméricas estables, p. ej., hexaméricas.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.



Oficio N° 5229 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0002450 el 5 de marzo de 2018, tituló la invención como: “PROTEÍNAS DE FUSIÓN DE GITRL Y USOS DE LAS MISMAS”. Este título no describe el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “PROTEÍNAS DE FUSIÓN QUE COMPRENDEN UN DOMINIO GITRL, UN DOMINIO DE MULTIMERIZACIÓN DERIVADO DE MATRILINA 1 Y UN DOMINIO FC”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El capítulo reivindicatorio no es conciso, ya que contiene un excesivo número de reivindicaciones para un objeto de una misma categoría inventiva, muchas de las cuales no incluyen características técnicas adicionales, lo anterior porque las reivindicaciones 1-55 se refieren a una única proteína de fusión en sus formas monomérica, trimérica o hexamérica y las reivindicaciones 63 a 73 se refieren a métodos que comprenden las mismas etapas. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que refieran a los mismos objetos mediante las mismas características técnicas.

- La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción ya que se refiere a una subunidad polipeptídica que comprende: *“un dominio de unión a receptor de un ligando de receptor de TNF inducido por glucocorticoides”* en donde la expresión *“dominio de unión”* contempla dominios Fab correspondientes a moléculas de tipo anticuerpo, cuando la solicitud únicamente ha explorado un dominio de ligando GITRL o una variante de este. Se sugiere al describir de manera adecuada el dominio de unión, en donde la caracterización de dicho fragmento estructural debe comprender las secuencias de aminoácidos correspondientes.
- La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción ya que reclama una subunidad polipeptídica que corresponde a una proteína de fusión entre un dominio Fc de IgG, un dominio de multimerización y un dominio de unión a un receptor de GITRL, en donde dicha proteína se define únicamente mediante características técnicas funcionales, sin referir ninguna característica técnica estructural y en su lugar, menciona la expresión: *“en la que la subunidad polipeptídica puede autoensamblarse para dar una proteína trimérica o una hexamérica”* que se considera un resultado a alcanzar que no define a la proteína, puesto que se obtiene mediante la actividad del dominio de multimerización que tiene estructuras específicas. En este punto es importante mencionar que, la solicitud no ha explorado cualquier infinidad de posibles proteínas de fusión que comprendan cualquier dominio de unión a GITRL o cualquier dominio de multimerización. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las proteínas de fusión exploradas en la solicitud, esto se logra incluyendo las secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO) de los dominios de unión y de multimerización características de la proteína.
- La reivindicación 2 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción ya que se refiere al dominio de multimerización mediante la expresión: *“es un dominio de trimerización”* que no lo define puesto que comprendería cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin, cuando la solicitud no ha explorado cualquier estructura para dicho dominio. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras de dominio de multimerización exploradas en la solicitud.



Oficio N° 5229 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

- La reivindicación 15 no es clara ya que se refiere a variantes de los dominios Fc que no son caracterizadas por las modificaciones con respecto a una secuencia de referencia. Se recuerda al solicitante que dominios variantes deben definirse mediante el aminoácido sustituyente y su posición con respecto a una secuencia de referencia.
- La reivindicación 21 no se encuentra sustentada en la descripción ya que se refiere al dominio de trimerización como una combinación de dominios derivados de las proteínas: matrilina 1, coronina 1a, DMPK o langerina. Sin embargo, la solicitud no ha explorado ningún dominio de multimerización que comprenda fragmentos estructurales combinados de algunos de estos dominios. Se sugiere al solicitante evitar referirse a las combinaciones estructurales de los dominios de multimerización ya que estas no han sido exploradas en la solicitud.
- La reivindicación 26 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción ya que pretende caracterizar el dominio de trimerización mediante un porcentaje de identidad de “al menos 80%” con la SEQ ID NO: 30, sin que la solicitud haya explorado estructuras para el dominio de multimerización con los porcentajes de identidad señalados, las cuales pueden incluso, no resultar funcionales como dominios de trimerización. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las estructuras exploradas, esto se logra incluyendo las secuencias completas de aminoácidos correspondientes a las mismas.
- Las reivindicaciones 29 a 32 no son claras ya que se refieren a secuencias para el dominio de unión a receptor de GITRL (SEQ ID NO: 35, 36 y 37) que comprenden residuos de aminoácidos variables denominados como “X” para los cuales no se señala en la reivindicación el aminoácido sustituyente en cada posición. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser autosuficientes, esto es, deben incluir todas las características técnicas esenciales, por lo que es necesario señalar los aminoácidos sustituyentes en cada una de las posiciones variables.
- Las reivindicaciones 51 a 55 no son claras ya que a pesar de que se encabezan como “*proteína hexamérica*” se definen mediante las expresiones: “*puede inducir proliferación dependiente de la dosis y liberación de citosinas dependiente de la dosis a partir de células inmunitarias positivas para GITR*”, “*en un ensayo basado en placa*”, “*son células CD4+, CD8+, NK o B*”, “*se exponen a antígeno o se activan*” o “*la citocina es (...)*” que no se consideran características de una proteína ya que, se refieren a la actividad de dicha molécula en ensayos *in vitro* para determinar su acción sobre células inmunes específicas. Se recuerda al solicitante que una proteína de fusión debe caracterizarse mediante su secuencia completa de aminoácidos.
- La reivindicación 61 no es clara ya que reclama una célula huésped, que no es encabezada como una “línea celular”. Se sugiere al solicitante encabezar adecuadamente la reivindicación.
- Las reivindicaciones 63 a 73 no son claras ya que se refieren a métodos que no se encabezan como “*in vitro*” y podrían llegar a comprender métodos de tratamiento terapéuticos en un sujeto. Se sugiere al solicitante adicionar la expresión *in vitro* en el encabezado de dichas reivindicaciones.



Oficio N° 5229 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

3.3 Descripción (Art. 28 Decisión 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que se reclama cualquier polipéptido que comprende un dominio Fc, un dominio de multimerización y un dominio de unión a GIRTL. Sin embargo, la solicitud únicamente presenta desarrollo concreto y explícito mediante pruebas técnicas para polipéptidos que comprenden un dominio de multimerización de acuerdo con las secuencias de las Tablas 1-1 y 5-1 o de los dominios de unión que corresponden a moléculas de ligando GITRL o sus variantes y regiones Fc de acuerdo con la Tabla 6-1.

4. 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 polipéptido que comprende: un dominio de Fc de IgG; un dominio de multimerización funcional; y un dominio de unión a receptor de un ligando de receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITRL), en la que la subunidad polipeptídica puede autoensamblarse para dar una proteína trimérica o una hexamérica, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento *Wyzgol A., et al, (2009)* que enseña una proteína de fusión con una estructura desde el N-terminal al C terminal: Fc-secuencia FLAG-dominio de trimerización derivado de Tenascina C (TNC)-dominio GITRL (Pág. 1858, Fig. 8A)

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

- **Grupo inventivo 1:** Proteína de fusión que comprende: un dominio Fc de IgG; un dominio de multimerización derivado de matrilina 1 y un dominio de unión a GIRTL, en donde la proteína de fusión tiene una estructura cuaternaria trimérica o hexamérica; el polinucleótido, el vector y la célula huésped que la comprenden y los métodos asociados (Reivindicaciones 1 a 22, 28 a 73 parcialmente)
- **Grupo inventivo 2:** Proteína de fusión que comprende: un dominio Fc de IgG; un dominio de multimerización derivado de coronina 1a y un dominio de unión a GIRTL, en donde la proteína de fusión tiene una estructura cuaternaria trimérica o hexamérica; el polinucleótido, el vector y la célula huésped que la comprenden y los métodos asociados (Reivindicaciones 1 a 26, 29 a 73 parcialmente)
- **Grupo inventivo 3:** Proteína de fusión que comprende: un dominio Fc de IgG; un dominio de multimerización derivado de cinasa de la distrofina miotónica (DMPK) y un dominio de unión a GIRTL, en donde la proteína de fusión tiene una estructura cuaternaria trimérica o hexamérica; el polinucleótido, el vector y la célula huésped que la comprenden y los métodos asociados (Reivindicaciones 1 a 21, 27 a 73 parcialmente)
- **Grupo inventivo 5:** Proteína de fusión que comprende: un dominio Fc de IgG; un dominio de multimerización derivado de langerina y un dominio de unión a GIRTL, en donde la proteína de fusión tiene una estructura cuaternaria trimérica o hexamérica; el polinucleótido, el vector y la célula huésped que la comprenden y los métodos asociados (Reivindicaciones 1 a 21, 28 a 73 parcialmente)



Oficio N° 5229 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

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.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de agosto de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	<i>Wyzgol A., et al, J Immunol</i>	“Trimer Stabilization, Oligomerization, and Antibody-Mediated Cell Surface Immobilization Improve the Activity of Soluble Trimers of CD27L, CD40L, 41BBL, and Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Ligand”	01 de agosto de 2009
D2	US20130164286	“Fc Fusion Proteins”	27 de junio de 2013
D3	US7959925	“Trimeric OX40-immunoglobulin fusion protein and methods of use”	14 de junio de 2011

El documento D1¹ divulga la evaluación del efecto en la estabilidad de la oligomerización de un trímero de ligandos sobre la activación de un receptor activado por dichos ligandos, específicamente la relevancia de la estabilidad del trímero cuando se introduce el dominio de trimerización de la Tenascina C (TNC), así mismo el efecto de la hexamerización mediante la introducción de regiones Fc, también se divulgan ensayos sobre la activación de la señalización asociada a los receptores sobre células blanco empleando fragmentos de anticuerpos (Pág. 1851, Resumen).

El documento D2² divulga composiciones, métodos y kits que comprenden proteínas de fusión, particularmente monómeros que comprenden al menos un dominio de unión, una región bisagra opcional, un dominio tipo colágeno y un dominio Fc de un IgG humano (Pág. 1, Resumen).

¹Wyzgol A., et al. (2009) Trimer Stabilization, Oligomerization, and Antibody-Mediated Cell Surface Immobilization Improve the Activity of Soluble Trimers of CD27L, CD40L, 41BBL, and Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Ligand. *The Journal of Immunology* 183 (3) 1851-1861; DOI: 10.4049/jimmunol.0802597. Recuperado desde: <https://www.jimmunol.org/content/183/3/1851>

²<https://patents.google.com/patent/US20130164286A1/en?q=US2013164286>

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

El documento D3³ divulga composiciones que incluyen una proteína de fusión trimérica OX-40 y métodos para incrementar la respuesta inmune de un mamífero a un antígeno mediante la unión al receptor de superficie OX-40 (Pág. 1, Resumen).

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

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Subunidad polipeptídica de una sola cadena aislada que comprende: un dominio de Fc de IgG; un dominio de multimerización funcional; y un dominio de unión a receptor de un ligando de receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITRL), en la que la subunidad polipeptídica puede autoensamblarse para dar una proteína trimérica o una hexamérica”* (Radicado N° NC2018/0002450 del 06 de julio de 2018).

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

Características esenciales	D1
Subunidad polipeptídica de una sola cadena aislada que comprende:	Un constructo que comprende: (Pág. 1859, Col. Izq., líneas 16 a 18 y Fig. 8A)
dominio de unión a receptor de un ligando de receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITRL)	Un ligando que corresponde a GITRL (Pág. 1859, Col. Izq., líneas 16 a 18 y Fig. 8A)
un dominio de multimerización funcional; y	Un dominio de trimerización derivado de la Tenascina C (TNC) (Pág. 1859, Col. Izq., líneas 16 a 18 y Fig. 8A)
un dominio de Fc de IgG.	Un dominio Fc (Pág. 1859, Col. Izq., líneas 16 a 18 y Fig. 8A)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la subunidad polipeptídica de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que enseña, un constructo que comprende: un ligando que corresponde a GITRL, un dominio de trimerización derivado de la Tenascina C (TNC) y un dominio Fc, en donde las proteínas eluidas tienen la organización hexamérica esperada (Pág. 1859, Col. Izq., líneas 16 a 18 y Fig. 8A) con masas moleculares entre 350 y 500 kDa e interaccionan específicamente con sus receptores cognados lo que prueba que son ligandos activos (Pág. 1859, Fig. 8D). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 1 consiste en: *“Subunidad polipeptídica de una sola cadena aislada que comprende: un dominio de Fc de IgG; un dominio de multimerización funcional; y un dominio de unión a receptor de un ligando de receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITRL), en la que la subunidad polipeptídica puede autoensamblarse para dar una proteína trimérica o una hexamérica”* (Radicado N° NC2018/0002450 del 06 de julio de 2018).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D2
Subunidad polipeptídica de una sola cadena aislada que comprende:	Una proteína de fusión que comprende tres o seis monómeros polipeptídicos cada uno de los cuales comprende (Pág. 73, Reivs. 1 y 2).
dominio de unión a receptor de un ligando de receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITRL)	un dominio extracelular de un receptor de la familia TNF o un dominio de anticuerpo, en donde el dominio extracelular tiene una identidad de al menos 70% con el receptor de TNF GIRT (CD357) (Pág. 73, Reivs. 1 y 2).

³<https://patents.google.com/patent/US7959925B2/en?q=US7959925>

Oficio N° 5229 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

un dominio de multimerización funcional; y	un dominio tipo-colágeno que comprende al menos ocho bloques G-P-X1, donde X1 puede ser P u O y un motivo de trimerización, y (Pág. 73, Reivs. 1 y 2).
un dominio de Fc de IgG.	un dominio Fc de IgG humano, (Pág. 73, Reivs. 1 y 2).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la subunidad polipeptídica de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2 que enseña, una proteína de fusión que comprende tres o seis monómeros polipeptídicos cada uno de los cuales comprende: (a) un dominio extracelular de un receptor de la familia TNF o un dominio de anticuerpo que tiene una identidad de al menos 70% con el receptor de TNF GIRT (CD357), (b) un dominio tipo-colágeno que comprende al menos ocho bloques G-P-X1, donde X1 puede ser P u O y un motivo de trimerización, (c) opcionalmente, una región bisagra de IgG o un conector de glicina y (d) un dominio Fc de IgG humano, (Pág. 73, Reivs. 1 y 2). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que el motivo de trimerización está localizado entre dos bloques G-P-X1 (Pág. 73, Reiv. 3) y corresponde a la secuencia “GXKG(D)” donde X puede ser E, P, T, V o Q (Pág. 73, Reiv. 4), dicho motivo es un péptido tipo colágeno con estructura secundaria de alfa hélice (Pág. 1, Párr. [0011]), así mismo, refiere que el dominio Fc comprende una secuencia con al menos 70% de identidad con una región CH2-CH3 de una IgG1 humana y está en el C-terminal del dominio tipo colágeno (Pág. 73, Reivs. 6 y 7) o puede ser una región IgG4 (Pág. 12, Párr. [01117]), en donde las secuencias Fc pueden comprender las SEQ ID NO: 27-31 (Págs. 14 y 15, Párrs. [0152-0156]); Además, señala de manera gráfica la disposición de la proteína de fusión en donde el dominio de unión se encuentra en el N-terminal, seguido de la región bisagra el dominio tipo colágeno que comprende el dominio de trimerización finalizando en el C-terminal con la región Fc (Pág. 2, Fig. 1).

El documento D2, también menciona que el conector de glicina de la región bisagra puede comprender la SEQ ID NO: 51 (GGGS)₃ (Pág. 12, Párrs. [0018-0120]) y se refiere al ácido nucleico que codifica los monómeros polipeptídicos de la proteína de fusión, el vector de expresión que expresa la proteína de fusión y la célula huésped que comprende el vector (Pág. 74, Reiv 9) y a un kit que comprende la proteína de fusión (Pág. 74, Reiv. 15).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 20, 55 a 58, 60 y 61 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 21 consiste en: *Subunidad polipeptídica según la reivindicación 20, en la que el dominio de trimerización se deriva de matrilina 1, coronina 1a, cinasa de distrofia miotónica (DMPK), langerina, o una combinación de las mismas.*” (Radicado N° NC2018/0002450 del 06 de julio de 2018).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Subunidad polipeptídica de una sola cadena aislada que comprende:	Un constructo que comprende: (Pág. 1859, Col. Izq., líneas 16 a 18 y Fig. 8A)	Un polipéptido de fusión que comprende en una dirección N-terminal a C-terminal: (Pág. 29, Reiv. 1)
dominio de unión a receptor de un ligando de receptor de	Un ligando que corresponde a GITRL (Pág. 1859, Col. Izq., líneas 16 a 18 y Fig. 8A)	Un dominio de inmunoglobulina (Pág. 29, Reiv. 1)

Oficio N° 5229 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

TNF inducido por glucocorticoides (GITRL);		
un dominio de trimerización derivado de matrilina 1; y	Un dominio de trimerización derivado de la Tenascina C (TNC) (Pág. 1859, Col. Izq., líneas 16 a 18 y Fig. 8A)	Un dominio de trimerización (Pág. 29, Reiv. 1) que comprende los aminoácidos 463-496 de la proteína CMP (matrilina 1) con numero de accesión NP 002370 gi:4505111 (Pág. 15, Col. 14, líneas 5-12)
un dominio de Fc de IgG.	Un dominio Fc (Pág. 1859, Col. Izq., líneas 16 a 18 y Fig. 8A)	Y un dominio Fc (Pág. 29, Reiv. 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 21 porque divulga un constructo que comprende: un ligando que corresponde a GITRL, un dominio de trimerización derivado de la Tenascina C (TNC) y un dominio Fc, en donde las proteínas eluidas tienen la organización hexamérica esperada (Pág. 1859, Col. Izq., líneas 16 a 18 y Fig. 8A) con masas moleculares entre 350 y 500 kDa e interaccionan específicamente con sus receptores cognados lo que prueba que son ligandos activos (Pág. 1859, Fig. 8D).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 21 y la proteína de fusión divulgada en el documento D1 consiste en que el dominio de trimerización se deriva de matrilina 1.

No se evidencia un efecto técnico asociado a una proteína de fusión que comprenda un dominio de trimerización derivado de la proteína matrilina 1, toda vez que la reivindicación no caracteriza estructuralmente el dominio por su secuencia completa de aminoácidos, por lo que, no es posible asociar las pruebas técnicas de las proteínas de fusión que comprenden dominios de trimerización específicos de acuerdo con la Tabla 1-1 (Ejs. 1-8); Es importante mencionar que tampoco existe evidencia en el capítulo descriptivo del desarrollo de proteínas de fusión que comprendan “un dominio de unión” a un receptor GTR tal y como se reivindica, ya que las proteínas de fusión evaluadas comprenden un dominio que corresponde a un ligando GITRL o una variante de este con secuencias específicas de aminoácidos de acuerdo con la Tabla 6-1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la proteína de fusión conocida en D1 con el fin de obtener una proteína alternativa?

Sin embargo, un polipéptido de fusión que comprende en una dirección N-terminal a C-terminal: un dominio de inmunoglobulina que comprende un dominio Fc; un dominio de trimerización que tiene una estructura secundaria tipo espiral de bobina (Pág. 29, Reiv. 1) que comprende los aminoácidos 463-496 de la proteína CMP (matrilina 1) con número de accesión NP 002370 gi:4505111 (Pág. 15, Col. 14, líneas 5-12), ya había sido divulgada en el documento D3 que se menciona como los dominios de trimerización allí explorados promueven el autoensamblaje de los polipéptidos de fusión OX-40L para la formación de proteínas triméricas (Pág. 15, Col. 13, líneas 60-63). El dominio de trimerización código GenBank NP0023370⁴ del documento D1 es 100% idéntico a los residuos 6 a 39 del dominio de trimerización SEQ ID NO: 28 de la solicitud (Figura 1).

⁴Secuencia NP_002370 Recuperada desde:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_002370.1?report=fasta

Oficio N° 5229 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_28
NP002370_matrilin1_463-496

CACESLVKFQAKVEGLLQALTRKLEAVSKRLAILENTVV
-----LVKFQAKVEGLLQALTRKLEAVSKRLAILENTVV

39
34

Figura 1: Alineamiento entre el dominio de trimerización SEQ ID NO: 28 de la solicitud y el dominio de trimerización del documento D1 que consiste en los residuos 463 a 496 de la proteína matrilina 1 (NP002370).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un dominio de trimerización como el de la proteína de fusión del documento D3, en la proteína de fusión del documento de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 21. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 divulga métodos para generar la proteína de fusión que comprenden transfección transitoria con el vector que la codifica, la purificación por cromatografía de afinidad y la recuperación de la proteína de fusión (Pág. 1852, Col. Der., líneas 25-39) y métodos para determinar la unión de los ligandos a los receptores de superficie que comprenden la incubación de las células que expresan los receptores con las variantes de proteínas de fusión que comprenden los ligandos en complejo con anticuerpos monoclonales anti-Flag y el análisis por citometría de flujo de las proteínas de fusión (Pág. 1852, Col. Der., líneas 52-57).

Las reivindicaciones dependientes 22 a 33, 35 a 54, 59 y 62 a 73 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo proteína de fusión de la reivindicación 21, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. 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	Wyzgol A., et al, J Immunol	1 a 6	Novedad
		21 a 33, 35 a 54, 59 y 62 a 73	Nivel Inventivo
D2	US20130164286	1 a 20, 55 a 58, 60 y 61	Novedad
D3	US7959925	21 a 33, 35 a 54, 59 y 62 a 73	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta 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.

Oficio N° **5229** de **20 de abril de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 5229 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0002450		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2016/069175		11 de agosto de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
12/08/2015				X					
Solicitante									
MEDIMMUNE LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 73
Palabras clave utilizadas	FUSION PROTEIN, FC-GIRTL, ANTI-GIRT-FC, MULTIMERIZATION DOMAIN, TRIMERIZATION REGION, MAITRILIN.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/705, A61K 38/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	CO 05118453	22/11/2015	-	-	A
	CO 16077182	30/03/2016	-	-	
ISA	WO2015116178	06/08/2015	-	-	A
EPO	WO2009009116	15/01/2009	-	-	X
	Wyzgol A	01/08/2009	1 a 6 21 a 33, 35 a 54, 59 y 62 a 73	(Pág. 1859, Col. Izq., líneas 16 a 18 y Fig. 8A) (Pág. 1859, Fig. 8D) (Pág. 1852, Col. Der., líneas 25-39) y (Pág. 1852, Col. Der., líneas 52-57)	Y
USPTO	US2013164286	27/06/2013	1 a 20, 55 a 58, 60 y 61	(Pág. 73, Reivs. 1 y 2), (Pág. 1, Párr. [0011]), (Pág. 73, Reivs. 6 y 7), (Pág. 12, Párr. [01117]), (Pág. 14 y 15, Párr. [0152-0156]); (Pág. 2, Fig. 1), (Pág. 12, Párrs. [0018-0120]) (Pág. 74, Reiv 9) (Pág. 74, Reiv. 15)	X
	US7959925	14/06/2011	NP 002370 gi:4505111 21 a 33, 35 a 54, 59 y 62 a 73	(Pág. 29, Reiv. 1), (Pág. 15, Col. 14, líneas 5-12), (Pág. 15, Col. 13, líneas 60-63).	Y
STN	WO 2015031667	05/03/2015	-	-	A
	WO 2013039954	21/03/2013	-	-	
	WO 2009009116	15/01/2009	-	-	
	US 20110212086	01/09/2011	-	-	

Oficio N° 5229 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0002450

Patbase	US2005014224	20/01/2005	-	-	A
LENS	US20120164066	28/06/2012	SEQ ID NO: 37, 35,	SEQ ID NO: 4 (99,2%, 87,5%)	A
	US 2012/0100139	25/04/2012	SEQ ID NO: 36	SEQ ID 272 (99,2%)	
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Wyzgol A, Muller N, Fick A, Munkel S, Grigoleit G U, Pfizenmaier K, Wajant H (2009) Trimer Stabilization, Oligomerization, and Antibody-Mediated Cell Surface Immobilization Improve the Activity of Soluble Trimers of CD27L, CD40L, 41BBL, and Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Ligand. <i>The Journal of Immunology</i> , American Association of Immunologists Vol: 183, Nr: 3, 1851 - 1861			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: 04/04/2020					
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ					