

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2020/0001828**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“CONJUGADOS DE CITOQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS E INFECCIOSAS”**

Solicitante: **SYNTHORX, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **14584** notificado electrónicamente el 15 de septiembre de 2021, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación al Título

El examinador ha indicado que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones. Siguiendo la recomendación del examinador, se informa que el título se ha modificado para recitar: **“CONJUGADOS DE INTERLEUCINA 2 (IL-2) CONTRA ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS E INFECCIOSAS”**.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por veintidós (22) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 7 a 9 y 17.
- Se modificó la anterior reivindicación 1 con el propósito de:
 - Definir los términos *“resto de conjugación”* y *“aminoácido no natural”* de acuerdo con lo divulgado en las anteriores reivindicaciones 8 y 9.

- Recitar que *“la secuencia opcionalmente tiene una eliminación de N-terminal”* de acuerdo con la anterior reivindicación 12.
- Eliminar las expresiones relacionadas con % de identidad.
- Se modificaron las anteriores reivindicaciones 19 y 20 a fin de divulgar *“en donde la composición farmacéutica es una composición sistémica”* y *“en donde la composición farmacéutica es una composición parenteral”*, respectivamente.
- Se modificó la anterior reivindicación 21 con el fin de especificar que el método reclamado es *“un método in vitro o ex vivo”*.
- Se corrigió la dependencia de la anterior reivindicación 25 de manera que ahora es dependiente de la nueva reivindicación 17 que es también de método.
- Se eliminaron los términos *“al menos”* y *“aproximadamente”*.
- Las reivindicaciones restantes y sus dependencias fueron reenumeradas y ajustadas de acuerdo con las modificaciones anteriores.

Se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada, así como en las reivindicaciones originales.

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de aclarar la materia reivindicada y para responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

3. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Descripción

El examinador ha indicado que *“[l]a descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla)”*. En respuesta a ello, el solicitante manifiesta que la materia reivindicada en el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra clara y completamente sustentada en la memoria descriptiva tal como fue presentada. Asimismo, respetuosamente se hace notar que tal como establece la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, empleado por su Despacho para el análisis de las solicitudes (ver página 93), *“(…) la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención **no será condición necesaria** para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción”* (el énfasis es nuestro). Adicionalmente, la legislación de nuestro país en tema de patentes, **no** indica que los ejemplos ilustrativos, que son opcionales para

facilitar la comprensión de la invención y apoyar las ventajas descritas, sean una limitación de la invención.

Dado lo anterior, respetuosamente se solicita el retiro de la objeción en cuestión.

5. Nivel inventivo

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 03 de agosto de 2017.

En esta oportunidad se han citado los documentos Charych D. H. *et al.*, *Clinical Cancer Research* (D1) y WO2010085495 (D2).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente a los documentos citados, tal como se muestra a continuación:

El examinador ha alegado que el documento D1 describe el profármaco NKTR-214 que consta de la IL2 recombinante conjugada con 6 cadenas liberables de PEG. El examinador considera que la invención reivindicada difiere de D1 con respecto a la posición de los residuos aminoácidos que se unen covalentemente a un resto de conjugación. Además, el examinador ha indicado que no es posible evidenciar un efecto técnico asociado con la diferencia, porque la reivindicación independiente supuestamente carece de características técnicas tales que no permite definir adecuadamente el polipéptido de interleucina 2 (IL-2) modificado. Asimismo, el examinador ha señalado que el documento D2 ya divulgaba variantes de IL-2 que comprenden mutaciones en los residuos de aminoácidos que se cree entran en contacto con IL-2R α , los cuales incluyen las posiciones K35, R38, F42, K43, F44, Y45, E61, E62, K64, P65, E68, V69, L72 e Y107. Adicionalmente, el examinador ha alegado que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas relacionadas con que los residuos de aminoácidos de la IL-2 (SEQ ID NO: 1) que se cree entran en contacto con IL-2R α , incluyen las posiciones K35, R38, F42, K43, F44, Y45, E61, E62, K64, P65, E68, V69, L72 e Y107 del documento D2 y la IL2 recombinante conjugada con un polímero soluble en agua que comprende PEG de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1 (ítem 5.1 del oficio que se contesta).

En dicho respecto, el solicitante respetuosamente manifiesta que las referencias citadas, tomadas de forma individual o en combinación, **no enseñan ni sugieren** el polipéptido de IL-2 modificado reivindicado en el nuevo capítulo reivindicatorio, al menos porque no describen o sugieren unir covalentemente un resto de conjugación a *un aminoácido no natural* en las posiciones específicas tal como se divulga en las reivindicaciones reclamadas en la presente solicitud.

El examinador ha alegado que D1 describe un profármaco que consiste en IL-2 conjugado con 6 cadenas liberables de PEG en residuos de lisina agrupados en la

interfaz IL-2/IL-2 α y que las cadenas de PEG interfieren con la unión a IL-2R α mientras dejan la unión a IL-2R β imperturbable. El conjugado de IL-2 de D1, sin embargo, **no** incluye un aminoácido no natural, mucho menos un aminoácido no natural unido covalentemente a un resto de conjugación. Un experto en la materia que vea D1 no se habría dirigido a unir covalentemente un resto de conjugación a un aminoácido no natural en ninguna de las posiciones específicas enumeradas en las reivindicaciones reclamadas en la presente solicitud.

En cuanto al comentario del examinador indicando que una persona experta se habría sentido motivada a modificar D1 en vista de las posiciones de los aminoácidos supuestamente enseñadas en D2, el solicitante respetuosamente manifiesta que contrario a la opinión del examinador, las deficiencias de D1 **no** se subsanan con las enseñanzas descritas en D2.

El examinador ha alegado que D2 enseña residuos de IL-2 que se cree que están en contacto con IL-2R α . D2 también proporciona variantes de IL-2. Sin embargo, al igual que en D1, **ninguna** de las variantes de IL-2 de D2 incluye un aminoácido no natural. Más bien, todas las variantes de IL-2 ejemplificadas en D2 implican la sustitución simple de aminoácidos por otros aminoácidos naturales. Por tanto, D2 no habría motivado a un experto en la materia a incorporar un aminoácido no natural en el polipéptido de IL-2, y mucho menos a unir covalentemente un resto de conjugación a un aminoácido no natural en cualquiera de las posiciones específicas divulgadas en las reivindicaciones de la presente invención. Tampoco D1 y D2, solos o en combinación, enseñan a una persona experta cómo incorporar un aminoácido no natural en IL-2, que se puede unir a un resto de conjugación.

Además, un experto en la materia que tome en consideración D1 y D2 no esperaría que tal modificación daría como resultado un polipéptido de IL-2 que tuviera las propiedades de vida media prolongada y unión reducida a IL-2R α . Por el contrario, como se demuestra en la presente solicitud, la presencia de un aminoácido no natural unido covalentemente a un resto de conjugación en algunas de las posiciones enumeradas en la reivindicación 1 se asoció con una vida media prolongada y una unión reducida a IL-2R α (véanse los Ejemplos 2 y 3 de la descripción inicialmente presentada). Este resultado no podría haberse predicho a partir de las divulgaciones de D1 y/o D2. Por lo tanto, por al menos estas razones, las presentes reivindicaciones son inventivas sobre las referencias citadas.

De este modo, la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D1 y D2, no llegaría a la presente invención, tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 22 presentadas junto con este memorial. Por lo tanto, la invención **no es obvia** en vista de las divulgaciones de los documentos D1 y D2, cumpliendo con los requerimientos del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación.

6. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veintidós (22) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/magm

P5497

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de interleucina 2 (IL-2) modificado que comprende un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales unido covalentemente a un resto de conjugación,
en donde el polipéptido IL-2 modificado comprende una secuencia de SEQ ID NO: 1 en donde la posición del un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales se seleccionan de K35, T37, R38, T41, F42, K43, F44, Y45, E60, E61, E62, K64, P65, E68, V69, N71, L72, M104, C105 e Y107, donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 35, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 61, 62, 64, 65, 68, 69, 71, 72, 104, 105 y 107 como se establece en SEQ ID NO: 1 y en donde la secuencia opcionalmente tiene una eliminación de N-terminal;
en el que el resto de conjugación es un polímero soluble en agua que comprende polietilenglicol (PEG), poli(propilenglicol) (PPG), copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, poli(poliol oxietilado), poli(alcohol olefínico), poli(vinilpirrolidona), poli(hidroxialquilmetacrilamida), poli(metacrilato de hidroxialquil), poli(sacáridos), poli(α -hidroxiácido), poli(alcohol vinílico), polifosfenceno, polioxazolinaz (POZ), poli(N-acrilomorfolina), o una combinación de los mismos; y
en donde el al menos un aminoácido no natural comprende, N6-azidoetoxi-L-lisina (AzK), N6-propargiletoxi-L-lisina (PraK), BCN-L-lisina, norborneno lisina, TCO-lisina, metiltetrazina lisina, aliloxycarbonilisina, , p-acetil-L-fenilalanina, p-azidometil-L-fenilalanina (pAMF), p-yodo-L-fenilalanina, m-acetilfenilalanina, p-propargiloxifenilalanina, p-propargil-fenilalanina, 3-metil-fenilalanina, fenilalanina fluorada, isopropil-L-fenilalanina, p-azido-L-fenilalanina, p-acil-L-fenilalanina, p-benzoil-L-fenilalanina, p-bromofenilalanina, p-amino-L-fenilalanina, isopropil-L-fenilalanina, O-aliltirosina, O-metil-L-tirosina, O-4-alil-L-tirosina, 4-propil-L-tirosina, fosfoniotirosina, L-3-(2-naftil)alanina, ácido propanoico 2-amino-3-((2-((3-(benziloxi)-3-oxopropil)amino)etil)selanil), o ácido 2-amino-3-(fenilselanil)propanoico.

2. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 1, en donde la posición del un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales se seleccionan de T37, R38, T41, F42, K43, F44, Y45, E61, E62, P65, E68 y L72, en donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 37, 38, 41, 42, 43, 44, 45, 61, 62, 65, 68 y 72 como se establece en SEQ ID NO: 1.
3. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 1, en donde la posición del un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales se seleccionan de K35, K64, V69, N71, M104, C105 e Y107, en donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 35, 64, 69, 71, 104, 105 y 107 como se establece en SEQ ID NO: 1.
4. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 1, en donde la posición del un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales se seleccionan de T37, R38, T41, Y45, E61, E68 y L72, en donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 37, 38, 41, 45, 61, 68 y 72 como se establece en SEQ ID NO: 1.
5. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 1, en donde la posición del un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales se seleccionan de F42, K43, F44, E62 y P65, en donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 42, 43, 44, 62 y 65 como se establece en SEQ ID NO: 1.
6. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 5, en donde la posición del un aminoácido no natural es P65, en donde la posición del residuo corresponde a la posición 65 como se establece en SEQ ID NO: 1.
7. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el polímero soluble en agua comprende PEG.
8. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 7, en donde el PEG tiene un

peso molecular medio ponderado de 20.000 Dalton a 85.000 Dalton.

9. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 8, en donde el PEG tiene un peso molecular medio ponderado de 20.000 Dalton, 25.000 Dalton, 30.000 Dalton, 35.000 Dalton, 40.000 Dalton, 45.000 Dalton o 50.000 Dalton.
10. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el residuo conjugado se une al un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales del polipéptido IL-2 modificado a través de un conector.
11. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 10, en donde el enlazador comprende un enlazador homobifuncional, un enlazador heterobifuncional, un enlazador dipéptido escindible o no escindible, un grupo maleimida, un espaciador o una combinación de los mismos.
12. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el polipéptido IL-2 modificado comprende una eliminación de N- terminal.
13. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 12, en donde la eliminación de N-terminal comprende una eliminación de los primeros 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 o 30 residuos del extremo N, en donde las posiciones de los residuos son en referencia a las posiciones en la SEQ ID NO: 1.
14. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una composición sistémica.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una composición parenteral.
17. Un método *in vitro* o *ex vivo* para expandir una célula auxiliar CD4+, una célula efectora nativa e ingenua CD8+, una célula asesina natural (NK) o una población de células T asesinas naturales (NKT), que comprende poner en contacto una población de células con un polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 14-16 durante un tiempo suficiente para inducir la formación de un complejo con un IL-2R $\beta\gamma$, estimulando así expansión de la población de células Teff y/o NK.
18. El método de la reivindicación 17, en donde el polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 14-16 expande las células reguladoras CD4+ T (Treg) en menos del 20%, 15%, 10%, 5% o 1% en la población de células CD3+ en comparación con una expansión de las células Treg CD4+ en la población de células CD3+ en contacto con un polipéptido IL-2 tipo salvaje.
19. El método de la reivindicación 17, en donde el polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 14-16 no expande las células CD4+ Treg en la población de células.
20. El método de la reivindicación 17, en donde la relación de células Teff con las células Treg en la población de células, después de la incubación con el polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 14-16 es igual o mayor que 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 20:1, 50:1, o 100: 1.
21. El método de la reivindicación 17, en donde el método es un método *in vitro*.

22. El método de la reivindicación 17, en donde el método es un método *ex vivo*.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0001828

Recibo: 21-121554

Fecha: 02/12/2021

CASTELLANOS & CO

NI: 8.001.746.411

Pago PSE No: 611150

CUS: 1227702498

Patente PCT

CONJUGADOS DE CITOQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS E INFECCIOSAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680