

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. **NC2020/0001823**

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

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. **14582** 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 AUTOINMUNES”**.

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 diecisiete (17) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 5 a 7 y 15.
- 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 6 y 7.
 - Restringir las posiciones del *“aminoácido no natural”* y de los *“residuos”*.
 - Recitar que *“la secuencia opcionalmente tiene una eliminación de N-terminal”* de acuerdo con la anterior reivindicación 13.

CALLE 117 No. 5A – 35 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co

- Eliminar las expresiones relacionadas con % de identidad.
- Se modificó la anterior reivindicación 4 para recitar “*en donde la posición del aminoácido no natural es H16, en donde la posición del residuo corresponde a la posición 16 como se establece en SEQ ID NO: 1*”.
- Se modificaron las anteriores reivindicaciones 17 y 18 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 19 con el fin de especificar que el método reclamado es “*un método in vitro o ex vivo*”.
- 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 WO2016025385 (D1) y WO2016164937 (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 variantes de IL-2 con sustituciones de aminoácidos individuales en posiciones específicas en la secuencia de IL-2 que permiten la conjugación química estable y específica de moléculas de PEG al tiempo que conserva la capacidad del conjugado de IL-2-PEG para activar células Treg. Adicionalmente, el examinador ha indicado que un experto en la técnica reconocería que las posiciones de aminoácidos de IL-2 identificadas también podrían sustituirse con aminoácidos no naturales en lugar de cisteína para lograr objetivos similares de unión de PEG u otros polímeros no inmunogénicos para IL-2 con el fin de aumentar la vida media circulante. Asimismo, ha señalado que los residuos de aminoácidos que cumplen los criterios para unirse a PEG u otros polímeros no inmunogénicos son T3C, S6C, K8C, K48C, K49C, T51C, K97C, G98C, F103C, M104C, E106C y D109C, los cuales se establecieron a partir del análisis de la estructura cristalina 3-D del complejo IL-2/ IL-2R $\alpha\beta\gamma$. Además, el examinador ha considerado que se identificó la variante agonista selectiva de IL-2, IL2/N88R/C125S/D109C que aumentan selectiva y eficientemente los niveles y la actividad de las células T reguladoras en pacientes.

El examinador ha considerado que la invención reivindicada difiere de la variante IL-2 descrita en D1 en que el polipéptido de IL-2 reclamado comprende al menos un aminoácido no natural unido covalente a un resto de conjugación, mientras que en D1 el resto de conjugación se enlaza a un residuo de cisteína libre presente en la variante de IL-2. Sin embargo, el examinador ha señalado que no es posible evidenciar un efecto técnico asociado con dicha diferencia. Asimismo, el examinador ha alegado que el desarrollar variantes de IL-2 que estimulan células T regulatorias (Treg) a partir de la unión con alta afinidad al receptor IL-2R α ya estaba divulgado en el documento D2 que menciona que la mutación en el residuo N88 de una IL-2 era relevante para mejorar la afinidad de dicha citoquina por el receptor IL-2R α (CD25), lo cual permite estimular la fosforilación de STAT5 en células T. Además, el examinador ha citado específicamente la SEQ ID NO: 4 de D2, la cual supuestamente comprende las mutaciones N71R, V69A,

Q74P, N88D y C125A. También, el examinador ha indicado el documento D2 indica que se pueden realizar sustituciones de aminoácidos en varias posiciones dentro de la muteína de IL-2 para facilitar la adición de polímeros tales como PEG. Adicionalmente, el examinador ha alegado que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas de D2 que supuestamente indican que la mutación en el residuo N88 de la IL-2 es relevante para mejorar la afinidad de dicha citoquina por el receptor IL-2R α (CD25), para así llegar al objeto de la reivindicación 1 (ítem 5.1 del oficio que se contesta).

Como consideración inicial, es de mencionar que las reivindicaciones de la presente solicitud se han modificado para reclamar un polipéptido de interleucina 2 (IL-2) modificado que comprende al menos un aminoácido no natural unido covalentemente a un resto de conjugación, en donde la posición del al menos un aminoácido no natural se selecciona de K9, H16, L19, D20, N26, N88, E100 y N119, en donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 9, 16, 19, 20, 26, 88, 100 y 119 como se establece en SEQ ID NO: 1.

El documento D1 **no enseña ni sugiere** el polipéptido IL-2 modificado tal como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio, al menos porque no enseña ni sugiere una variante de IL-2 con una mutación en ninguna de las posiciones específicas enumeradas en las reivindicaciones adjuntas a este memorial, mucho menos una IL-2 variante con un aminoácido no natural en cualquiera de las posiciones recitadas. Además, dicho documento no describe ni sugiere unir covalentemente un resto de conjugación a un aminoácido no natural en las posiciones específicas divulgadas en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud. D1 tampoco proporciona orientación alguna con respecto a qué variantes de IL-2 activarían las células Treg después de la pegilación. D2 **no subsana** esta deficiencia porque no concierne a la producción de muteínas de IL-2 en las que se puede utilizar un residuo mutante para la unión covalente de un resto de conjugación.

Por el contrario, la presente solicitud demuestra que las variantes de IL-2 que contienen un aminoácido no natural en posiciones que incluyen K9, H16, L19, D20, N26, N88, E100 o N119 pueden producirse y unirse a un resto de conjugación. La invención al como se reclama en la presente solicitud proporciona soluciones al problema de proporcionar muteínas de IL-2 con capacidad selectiva para activar Treg CD25+, en el sentido de que una muteína de IL-2 con un aminoácido no natural unido covalentemente a un resto de conjugación sustituido por cualquiera de los residuos K9, H16, L19, D20, N26, N88, E100 o N119 tienen esta actividad, tal como se demostró en los ejemplos incluidos en la descripción inicialmente presentada (véase, por ejemplo, la Tabla 2, con resultados que indican la activación de Treg de CD25+). Un experto en la materia que considere D1 y D2 **no** podría esperar que la incorporación de un aminoácido no natural unido covalentemente a un resto de conjugación en cualquiera de las posiciones K9, H16, L19, D20, N26, N88, E100 o N119 proporcionaría este efecto, al menos porque D1 y D2 carecen de orientación con respecto a qué posiciones distintas de la posición 109 pueden

mutarse para la unión covalente a un resto de conjugación de modo que la variante de IL-2 activaría las células Treg.

Por lo tanto, al menos por las razones expuestas, las reivindicaciones actualmente reclamadas en la presente solicitud son inventivas en relación con las enseñanzas divulgadas en D1 y D2.

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 17 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 diecisiete (17) 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

P5498

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 K9, H16, L19, D20, N26, N88, E100, y N119, en donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 9, 16, 19, 20, 26, 88, 100, y 119 como se expone en SEQ ID NO: 1 y en donde la secuencia opcionalmente tiene una eliminación N-terminal;
en donde 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, polioxazolinas (POZ), poli(N-acriloilmorfolina), o una combinación de los mismos; y
en donde el un aminoácido no natural o aminoácidos no naturales comprende N6-azidoetoxi-L-lisina (AzK), N6-propargiletoxi-L-lisina (PraK), BCN-L-lisina, norborneno lisina, TCO-lisina, metiltetrazina lisina, aliloxicarbonilisina, 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, fosfonotirosina, L-3-(2-naftilo)alanina, ácido propanoico 2-amino-3-((2-((3-(benciloxi)-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 K9 y H16,

en donde las posiciones de los residuos corresponden a las posiciones 9 y 16 como se establece en SEQ ID NO: 1.

3. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 1 o 2, en donde la posición del aminoácido no natural es K9, en donde la posición del residuo corresponde a la posición 9 como se establece en SEQ ID NO: 1.
4. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 1 o 2, en donde la posición del aminoácido no natural es H16, en donde la posición del residuo corresponde a la posición 16 como se establece en SEQ ID NO: 1.
5. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el polímero soluble en agua comprende PEG.
6. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 5, en donde el PEG tiene un peso molecular promedio en peso de 10,000 Daltons a 85,000 Daltons.
7. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 5, en donde el PEG tiene un peso molecular promedio en peso de 20,000 Daltons, 25,000 Daltons, 30,000 Daltons, 35,000 Daltons, 40,000 Daltons, 45,000 Daltons o 50,000 Daltons.
8. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el residuo conjugado se une al aminoácido no natural o aminoácidos no naturales del polipéptido IL-2 modificado a través de un conector.
9. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 8, en donde el conector comprende un conector homobifuncional, un conector heterobifuncional, un conector dipéptido escindible o no escindible, un grupo maleimida, un espaciador o una combinación de los mismos.

10. El polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el polipéptido IL-2 modificado comprende una eliminación de N-terminal.
11. El polipéptido IL-2 modificado de la reivindicación 10, 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 de N-terminal, en donde las posiciones de los residuos son en referencia a las posiciones en la SEQ ID NO: 1.
12. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica es una composición sistémica.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica es una composición parenteral.
15. Un método *in vitro* o *ex vivo* para expandir la población de células T reguladoras CD4⁺ (Treg), que comprende poner en contacto una célula con el polipéptido IL-2 modificado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 12-14 durante un tiempo suficiente para inducir la formación de un complejo con un IL-2R $\alpha\beta\gamma$, estimulando así la expansión de la población de células Treg.
16. El método de la reivindicación 15, en donde el método es un método *in vitro*.
17. El método de la reivindicación 15, 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: NC2020/0001823
Recibo: 21-121774
Fecha: 02/12/2021

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 611423
CUS: 1228525355

Patente PCT
CONJUGADOS DE CITOQUINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

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