

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

Señor(a)
DELINIA, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UNA VARIANTE DE IL-2 PARA ACTIVAR SELECTIVAMENTE CÉLULAS T REGULADORAS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/060534

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de noviembre de 2017.

PRIORIDAD(ES): US 62/419,118 8 de noviembre 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 8 de marzo de 2022, bajo el número NC2019/0005922, 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 13 del radicado N° NC2019/0005922 del 8 de marzo de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones que permitan mejorar la actividad de las células T reguladoras (Treg).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende una proteína de fusión que comprende: a. un dominio de una variante de la proteína IL-2 humana que comprende una sustitución seleccionada del grupo que consiste en D20H, N88I, N88G, N88R, Q126L y Q126F con relación a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; b. un dominio de un conector peptídico; y c. un dominio Fc de la proteína IgG; en donde cada dominio tiene un extremo amino terminal (N-terminal) y un extremo carboxilo terminal (C-terminal); y en donde la proteína de fusión está configurada de manera tal que el extremo C-terminal del dominio de una variante de la proteína IL-2 humana se fusiona por medio de un enlace peptídico al extremo N-terminal del dominio de un conector peptídico, y el extremo N-terminal del dominio Fc de la proteína IgG se fusiona por medio de un enlace peptídico al extremo C-terminal del dominio de un conector peptídico; y en donde la composición comprende una cantidad de 100 µg a 8 mg de la proteína de fusión por unidad de dosificación.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Oficio N° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de noviembre de 2016 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	WO 2016/014428	“Molecules that selectively activate regulatory T cells for the treatment of autoimmune diseases”	28 de enero de 2016
D2	WO 2015/118016	“Interleukin-2 fusion proteins and uses thereof”	13 de agosto de 2015

El documento D1¹ divulga una proteína de fusión que comprende un agonista selectivo de IL2αβγ (agonista selectivo de IL2) y un Fc de IgG. El motivo agonista selectivo presenta actividad terapéutica activando la forma IL2αβγ del receptor, estimulando selectivamente Tregs. El motivo Fc prolonga la vida media en sangre en comparación con una proteína IL-2 o IL2SA (Abstract).

El documento D2² divulga proteínas de fusión de inmunoglobulinas e interluquina-2 (IL-2), particularmente proteínas de fusión de inmunoglobulinas e IL-2 mutante que exhiben propiedades mejoradas para uso como agentes terapéuticos, ej. en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Adicionalmente, divulga los polinucleótidos que codifican las proteínas de fusión, los vectores y las células hospederas que comprenden los polinucleótidos. También divulga métodos para producir las proteínas de fusión y métodos para usarlas en el tratamiento de enfermedades (Abstract).

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

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende una proteína de fusión que comprende: (...)” (Radicado N° NC2019/0005922 del 8 de marzo de 2022).

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

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende una proteína de fusión que comprende:	Una composición farmacéutica que comprende una proteína de fusión que comprende (Pág. 41, Reiv. 9)	Una composición farmacéutica que comprende una proteína de fusión que comprende (Pág. 6, líneas 14 a 20, Pág. 48, líneas 10 a 15, Pág. 89, Reiv. 35)
a. un dominio de una variante de la proteína IL-2 humana que comprende una sustitución seleccionada del grupo que consiste en D20H, N88I, N88G, N88R, Q126L y Q126F con relación a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2;	Una proteína variante de IL-2 que comprende las sustituciones N88R y C125S respecto a la IL-2 humana (Pág. 40, Reiv. 7)	Una IL-2 mutante que comprende una sustitución N88D (Pág. 4, líneas 23 a 26, Pág. 35, líneas 22 a 28, Pág. 37, líneas 16 a 21, Pág. 88, Reiv. 21)

1 <https://patents.google.com/patent/WO2016014428A2/en?q=WO+2016%2f014428>
2 <https://patents.google.com/patent/WO2015118016A1/en?q=WO2015118016>

Oficio N° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

b. un dominio de un conector peptídico; y	Un enlazador peptídico de SEQ ID NO: 15 (Pág. 40, Reiv. 7)	Un enlazador peptídico (Pág. 5, líneas 10 a 16, Pág. 30, líneas 1 a 17, Pág. 37, líneas 16 a 21, Pág. 89, Reivs. 24 a 27)
c. un dominio Fc de la proteína IgG;	Un dominio Fc de IgG1 de SEQ ID NO: 2 (Pág. 40, Reiv. 7)	Una molécula de inmunoglobulina IgG1 que comprende las sustituciones L234A, L235A y P329G en las cadenas pesadas (Pág. 37, líneas 16 a 21, Pág. 87, Reiv. 2)
en donde cada dominio tiene un extremo amino terminal (N-terminal) y un extremo carboxilo terminal (C-terminal); y en donde la proteína de fusión está configurada de manera tal que el extremo C-terminal del dominio de una variante de la proteína IL-2 humana se fusiona por medio de un enlace peptídico al extremo N-terminal del dominio de un conector peptídico, y el extremo N-terminal del dominio Fc de la proteína IgG se fusiona por medio de un enlace peptídico al extremo C-terminal del dominio de un conector peptídico; y	La proteína tiene una configuración X-Fc, donde la variante de IL-2 se une en su extremo C-terminal al N-terminal del enlazador peptídico y el C-terminal del enlazador se une al N-terminal del dominio Fc (Pág. 7, Párr. [0014], Pág. 36, Tabla III)	No menciona
en donde la composición comprende una cantidad de 100 µg a 8 mg de la proteína de fusión por unidad de dosificación	No menciona	Dosis usuales para la administración por inyección se encuentran entre 0,1 y 50 mg/kg/día (Pág. 54, líneas 26 a 30)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición que comprende una proteína de fusión que comprende: una proteína variante de IL-2 que tiene las sustituciones N88R y C125S respecto a la IL-2 humana, un enlazador peptídico de SEQ ID NO: 15 y un dominio Fc de IgG1 de SEQ ID NO: 2 (Pág. 40, Reiv. 7, Pág. 41, Reiv. 9), donde la proteína tiene una configuración X-Fc, en la que la variante de IL-2 se une en su extremo C-terminal al N-terminal del enlazador peptídico y el C-terminal del enlazador se une al N-terminal del dominio Fc (Pág. 7, Párr. [0014], Pág. 36, Tabla III). El documento señala que la proteína de fusión es altamente selectiva para activar células Treg (Pág. 34, Párr. [0086], Tabla V, Fig. 9). En una modalidad particular, el documento divulga la proteína de SEQ ID NO: 9 (también denominada “N88RL15AG1”) (Pág. 36, Tabla III) que es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 4 reclamada en la solicitud y comprende las SEQ ID NO: 1, 6 y 7, como se evidencia en el alineamiento 1.

Oficio N° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO2018089420_7	-----	0
WO2018089420_6	-----	0
WO2016014428_9	APTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E	60
WO2018089420_4	APTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E	60
WO2018089420_1	APTSSTKKTQLQLEHLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E	60
WO2018089420_7	-----	0
WO2018089420_6	-----	0
WO2016014428_9	EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR	120
WO2018089420_4	EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR	120
WO2018089420_1	EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISRINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVFELNR	120
WO2018089420_7	-----DKTHTCCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM	32
WO2018089420_6	-----GGGGSGGGSGGGGS-----	15
WO2016014428_9	WITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM	180
WO2018089420_4	WITFSQSIISTLTGGGGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM	180
WO2018089420_1	WITFSQSIISTLT-----	133
WO2018089420_7	ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQD	92
WO2018089420_6	-----	15
WO2016014428_9	ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQD	240
WO2018089420_4	ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQD	240
WO2018089420_1	-----	133
WO2018089420_7	WLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF	152
WO2018089420_6	-----	15
WO2016014428_9	WLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF	300
WO2018089420_4	WLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF	300
WO2018089420_1	-----	133
WO2018089420_7	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSTMHEAL	212
WO2018089420_6	-----	15
WO2016014428_9	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSTMHEAL	360
WO2018089420_4	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSTMHEAL	360
WO2018089420_1	-----	133
WO2018089420_7	HNHYTQKSLSLSPG	226
WO2018089420_6	-----	15
WO2016014428_9	HNHYTQKSLSLSPG	374
WO2018089420_4	HNHYTQKSLSLSPG	374
WO2018089420_1	-----	133

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO2018089420_7	100.00	-nan	100.00	100.00	-nan
2: WO2018089420_6	-nan	100.00	100.00	100.00	-nan
3: WO2016014428_9	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
4: WO2018089420_4	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
5: WO2018089420_1	-nan	-nan	100.00	100.00	100.00

Alineamiento 1: Alineamiento múltiple entre las SEQ ID NO: 1, 4, 6 y 7 reclamadas en la solicitud y la SEQ ID NO: 9 del documento D1.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consiste en que la composición reclamada comprende una cantidad de 100 µg a 8 mg de la proteína de fusión por unidad de dosificación.

No se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, puesto que las pruebas técnicas de la descripción se dirigen únicamente a la evaluación de regímenes de administración de dosis específicas. Adicionalmente, la composición divulgada en el documento D1 ya permite activar de forma selectiva las células Treg (Pág. 34, Párr. [0086], Tabla V, Fig. 9).

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

Oficio N° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

Sin embargo, el incluir una cantidad de proteína de fusión entre 0,1 mg y 50 mg en una composición, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la administración de una composición que comprende una proteína de fusión que contiene una IL-2 mutada con la sustitución N88D, unida mediante un enlazador peptídico a una molécula de inmunoglobulina IgG1 que comprende las sustituciones L234A, L235A y P329G en las cadenas pesadas (Pág. 4, líneas 23 a 26, Pág. 5, líneas 10 a 16, Pág. 30, líneas 1 a 17, Pág. 35, líneas 22 a 28, Pág. 37, líneas 16 a 21, Pág. 87, Reiv. 2, Pág. 88, Reiv. 21, Pág. 89, Reivs. 24 a 27). El documento señala que dosis usuales para la administración por inyección se encuentran entre 0,1 y 50 mg/kg/día (Pág. 54, líneas 26 a 30), que la proteína de fusión se puede usar a una dosis de 100 µg/kg o menos (Pág. 38, líneas 26 a 29) y que la persona normalmente versada en la materia puede optimizar rápidamente la administración en humanos con base en los datos de animales, usando técnicas que son bien conocidas en el arte (Pág. 54, líneas 13 a 25).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una cantidad de proteína de fusión entre 0,1 y 50 mg como lo sugiere el documento D2 en la composición divulgada en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 divulga otras variantes de IL-2 que comprenden una sustitución seleccionada de: N88R, N88I, N88G, D20H, Q126L, Q126F, D84G o D84I (Pág. 6, Párr. [0012], Pág. 40, Reiv. 2) y menciona que las proteínas de fusión se pueden usar en concentraciones entre 0,01 µg/ml y 100 µg/ml (Pág. 25, líneas 29 y 30).

Por su parte, el documento D2 menciona que las moléculas de IL-2 mutantes pueden comprender una sustitución C125S que puede tener ventajas como expresión o estabilidad incrementadas (Pág. 36, líneas 4 a 15) y una sustitución T3A que elimina un sitio de O-glicosilación, resultando en un producto más homogéneo cuando la proteína de fusión se expresa en células de mamífero como CHO o HEK (Pág. 36, líneas 16 a 29). De igual manera, se refiere a otras proteínas mutantes de IL-2 que comprenden una sustitución seleccionada del grupo que consiste en N88D, N88R, N88I y N88G (Pág. 35, líneas 22 a 25).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. 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	WO 2016/014428	1 a 13	Nivel Inventivo
D2	WO 2015/118016	1 a 13	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que:

Oficio N° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

“Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente, D1 describe una proteína de fusión que comprende un dominio de proteína variante de IL-2 humana, un dominio enlazador de péptido; y un dominio de proteína IgG Fc.

(...)

Si bien, D1 hace referencia de forma general a que las proteínas de fusión se pueden usar en una concentración de aproximadamente 0,01 a 100 µg/ml de volumen total, D1 no enseña ni sugiere que una composición se desarrolle particularmente con una cantidad de 100 µg a 8 mg de proteína de fusión por unidad de dosificación.

(...)

En este punto, respetuosamente difiero de la opinión del Despacho, cuando afirma que no existe un efecto técnico derivado de las diferencias de la composición de la invención con D1. Por el contrario, el Capítulo Descriptivo demuestra que la administración de una composición farmacéutica como la reclamada da como resultado marcados aumentos en los niveles de células T reguladoras que se mantienen durante al menos siete días después de la administración.

Este aumento sostenido de las células T reguladoras permite una dosificación menos frecuente de la proteína de fusión que un régimen de dosificación de una vez al día. Por ejemplo, el Capítulo Descriptivo demuestra que dosis únicas semanales de una proteína de fusión que comprende una variante de IL-2 como la reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado estimularon las células T reguladoras circulantes in vivo. Específicamente, una proteína de fusión como la que se describe en la Reivindicación 1, es decir que comprende una variante N88R/C125S de IL-2 en el extremo N-terminal, un dominio conector peptídico de 15 aminoácidos (GGGSGGGSGGGGS) y un dominio Fc en el extremo C-terminal (p. 85, Tabla 1D). Este compuesto se administró a monos cynomolgus en dosis semanales, lo que dio como resultado grandes aumentos en los niveles de células T reguladoras que se mantuvieron durante al menos siete días y durante varias dosis semanales. Por ejemplo, la dosis de 2 mg/kg del Compuesto 1 dieron como resultado un aumento de aproximadamente 40 veces en los niveles de células T reguladoras con respecto al nivel basal que se mantuvo para varias dosis.

Los resultados de estos análisis farmacodinámicos demostraron que había un aumento dependiente de la dosis del nivel de las Treg a los 5 días después de la dosis. Específicamente, 5 días después de la dosis, las Treg aumentaron 1,76 veces, 8,65 veces y 28,6 veces con respecto a los niveles basales en los animales que recibieron dosis de 20 µg/kg, 100 µg/kg y 2 mg/kg, respectivamente. Estos niveles Treg se mantuvieron relativamente estables por el resto del estudio para cada uno de los tres niveles de dosis (Fig. 19 y 20, y parr [00182]).

Además, el tratamiento con el Compuesto 1 dio como resultado aumentos grandes y sostenidos en la relación de células T reguladoras a células T convencionales (Treg/Tconv). Por ejemplo, la dosis de 2 mg/kg del Compuesto 1 dio como resultado una relación Treg/Tconv de aproximadamente 0,8 que se mantuvo durante al menos siete días y durante varias dosis semanales, y la dosis de 100



Oficio N° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

µg/kg del Compuesto 1 dio como resultado una Treg relación celular/Tconv de aproximadamente 0,2 que también se mantuvo durante al menos siete días durante varias dosis semanales como se describe en el párrafo [00184] y la Figura 21.

Por lo tanto y contraria a la afirmación realizada por el Despacho, los anteriores resultados permiten confirmar que sí hay efectos técnicos derivados de las características técnicas diferenciadoras del invento. En particular, gracias a las características de la composición reclamada en la Reivindicación 1, se mantienen los niveles de células T reguladoras durante al menos siete días después de la administración (...)

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que los efectos alegados por el solicitante están asociados al régimen de administración del Compuesto 1 a dosis particulares como bien lo señala el solicitante en sus argumentos y no a la inclusión específica de una cantidad de 100 µg a 8 mg de la proteína de fusión en la composición. En ese sentido, es preciso recalcar que, la descripción y las pruebas técnicas están dirigidas a la evaluación de niveles de dosis entre 10 µg/kg y 2 mg/kg y la comparación entre regímenes de dosificación única, diaria o semanal.

Igualmente, el documento D1 ya divulga una composición que comprende la proteína de fusión denominada “N88RL15AG1” (Pág. 36, Tabla III), identificada mediante la SEQ ID NO: 9 y que corresponde al mismo “Compuesto 1” reclamado en la solicitud (ver alineamiento 1 entre la SEQ ID NO: 9 de D1 y la SEQ ID NO: 4 reclamada en la solicitud), el cual además, demostró un incremento de 3,7 veces en la activación de pSTAT5 (Pág. 37, Tabla IV) y una alta selectividad en la activación de células Treg en comparación con otros tipos celulares (Pág. 37, Tabla V). De manera que, los efectos mencionados por el solicitante ya habían sido previstos en el documento D1, por lo cual no es posible reconocer un efecto técnico a la materia reclamada.

El solicitante continúa indicando que:

“(...) partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D1, describe proteínas de fusión entre agonistas selectivos de IL-2 y una proteína IgG Fc. Sin embargo, D1 no revela que una composición que comprenda la proteína de fusión mencionada en el rango de dosificación particular mencionado en las presentes reivindicaciones (es decir, una cantidad de 100 µg a 8 mg de proteína de fusión por dosis unitaria) dé como resultado aumentos de hasta 40 veces en los niveles de células T reguladoras que se mantuvieron durante al menos siete días después de la administración, ni tampoco aumentos en la relación Treg/Tconv que se mantengan durante este tiempo, como se demuestra en el Capítulo Descriptivo.

Por tanto, una persona medianamente versada en la materia basándose en D1 no habría esperado razonablemente que la administración de una composición farmacéutica como se indica en las presentes reivindicaciones daría como resultado los efectos ventajosos sobre la relación Treg/Tconv demostrados en el Capítulo Descriptivo. Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que contrario a la opinión del Despacho, D1 no motivaría a la persona medianamente versada en la materia a hacer los cambios para llegar de manera obvia y evidente a la composición definida en la Reivindicación 1 y mucho menos esperar que dichos cambios resultaran en una composición con los efectos técnicos obtenidos y descritos anteriormente.



Oficio N° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

Ahora bien, las falencias de las enseñanzas de D1 para llegar a la presente solicitud no se resuelven con las enseñanzas de D2, como afirma equivocadamente el Despacho. Como lo mencioné anteriormente, aun cuando la persona medianamente versada en la materia hubiera considerado a D1 como punto de partida, dicha persona se habría visto en la necesidad de consultar un segundo documento, que en este caso y únicamente en gracia de discusión correspondería a D2 citado por el Despacho.

D2 se refiere a la administración de una composición que comprende una proteína de fusión que contiene una IL-2 mutada con la sustitución N88D, unida mediante un enlazador peptídico a una molécula de inmunoglobulina.

Al respecto, me permito resaltar que la composición definida en la Reivindicación 1 de la presente solicitud, requiere una configuración particular de las proteínas de fusión, es decir, en donde la proteína de fusión está configurada de manera que el extremo C-terminal del dominio de la proteína variante de IL-2 humana se fusiona a través de un enlace peptídico con el extremo N-terminal del enlazador peptídico, y el extremo N-terminal del dominio Fc de proteína IgG se fusiona a través de un enlace peptídico al extremo C-terminal del dominio enlazador peptídico. En este sentido, me permito resaltar las diferencias entre D2 y la presente invención que se desprenden del contenido expuesto anteriormente, y es que D2 no describe una proteína de fusión que comprenda estas características, es decir, que tenga esta configuración particular.

Por el contrario, D2 describe proteínas de fusión en las que las moléculas de IL-2 se fusionan con el extremo C-terminal de una molécula de inmunoglobulina, opcionalmente a través de un conector peptídico. Por ejemplo, D2 enseña que en una modalidad de la proteína de fusión, dos moléculas mutantes de IL-2 están fusionadas cada una en su aminoácido N-terminal con el aminoácido C-terminal de una de las cadenas pesadas de inmunoglobulina de la molécula de inmunoglobulina, opcionalmente a través de un conector peptídico (p. 29, líneas 24-27 de D2).

En consecuencia, D2 no enseña ni sugiere una proteína de fusión con la configuración particular de la presente invención, y por lo tanto el aumento sostenido de células T reguladoras resultante de la administración de estas proteínas de fusión no habría sido anticipado de manera obvia y evidente de las enseñanzas de D2 (...)

Frente a lo anterior, se aclara al solicitante que el análisis de nivel inventivo se realizó empleando la pareja documental D1 y D2 en combinación, por lo cual es errado evaluar las enseñanzas de cada uno de los documentos por separado. Dicho esto, se reitera que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la materia reivindicada porque divulga una composición que comprende la proteína “N88RL15AG1”, identificada mediante la SEQ ID NO: 9 y que corresponde al mismo “Compuesto 1” reclamado en la solicitud. Esta proteína demostró un incremento en la activación de pSTAT5 y una alta selectividad en la activación de células Treg en comparación con otros tipos celulares (Pág. 37, Tablas IV y V, Fig. 9). Continuando con el análisis y tal como lo señala el solicitante, la diferencia entre la composición reclamada y la divulgada en el documento D1 es el rango de dosificación particular (que el solicitante pretende equiparar a la cantidad de proteína en la composición). No se evidencia un efecto asociado a dicha



Oficio N° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

diferencia, puesto que la composición divulgada en D1 ya permite activar selectivamente las células T reguladoras.

Ahora bien, respecto al documento D2, esta Oficina se permite manifestar su desacuerdo con las afirmaciones del solicitante, toda vez que, el hecho de que D2 no sugiera la configuración particular de la proteína de fusión que hace parte de la composición es irrelevante, dado que D1 ya la divulga de forma idéntica. Asimismo, D2 hace referencia a otras proteínas mutantes de IL-2 que comprenden una sustitución seleccionada del grupo que consiste en N88D, N88R, N88I y N88G. El aporte técnico del documento D2 radica en que sugiere las cantidades de proteína que hacen parte de la composición y sugiere las mismas dosis evaluadas por el solicitante. Particularmente, señala que dosis usuales para la administración por inyección se encuentran entre 0,1 y 50 mg/kg/día (Pág. 54, líneas 26 a 30), sugiere el uso de las proteínas de fusión a una dosis de 100 µg/kg o menos (Pág. 38, líneas 26 a 29) y que la persona normalmente versada en la materia puede optimizar rápidamente la administración en humanos con base en los datos de animales, usando técnicas que son bien conocidas en el arte (Pág. 54, líneas 13 a 25). De modo que, una persona normalmente versada en la materia técnica, estaría motivada a incluir una cantidad de 0,1 a 50 mg de la proteína de fusión en una composición, por lo cual la solicitud carece de nivel inventivo.

Finalmente, el solicitante sostiene que:

“Adicionalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que el concepto inventivo comprendido en esta solicitud ha sido concedido en los Estados Unidos.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplea (...).”

Sobre este particular, se reitera que, en virtud del principio de independencia, las concesiones en otras jurisdicciones no son vinculantes para esta Oficina. Adicionalmente, cabe resaltar que la materia concedida en los Estados Unidos corresponde a un método de tratamiento, el cual se encuentra exceptuado de patentabilidad en la norma comunitaria andina, de acuerdo con el artículo 20 literal d) de la Decisión 486.

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.



Oficio N° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

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° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0005922		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/060534		8 de noviembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
08/11/2016				X					
Solicitante									
DELINIA, INC.									
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 13
Palabras clave utilizadas	IL2, IL-2, interleukin-2, fusion protein, Fc, IgG1, mutein, mutant, composition, formulation, D20H, N88I, N88G, N88R, Q126L, Q126F, C125S, T3A, Treg, SEQ ID NO: 1, 3, 4, 5, 6, 7
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/55, C12N 5/0783, 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	NC2018/0008558	19/01/2017	-	-	A
ISA (USPTO) EPO JPO Patbase The Lens	WO 2016/014428	28/01/2016	1 a 13 SEQ ID NO: 1, 4, 6, 7	Pág. 6, Párr. [0012], Pág. 7, Párr. [0014], Pág. 25, líneas 24 a 30, Pág. 26, líneas 1 a 8, Pág. 34, Párr. [0086], Tabla V, Fig. 9, Pág. 36, Tabla III, Pág. 40, Reivs. 2 y 7, Pág. 41, Reiv. 9, SEQ ID NO: 9	Y
ISA (USPTO) JPO Patbase STN	WO 2016/164937	13/10/2016	-	-	A
EPO JPO Patbase	WO 2015/118016	13/08/2015	1 a 13	Pág. 4, líneas 23 a 26, Pág. 5, líneas 10 a 16, Pág. 6, líneas 14 a 20, Pág. 30, líneas 1 a 17, Pág. 35, líneas 22 a 28, Pág. 36, líneas 4 a 29, Pág. 37, líneas 16 a 21, Pág. 38, líneas 26 a 29, Pág. 48, líneas 10 a 15, Pág. 54, líneas 13 a 30, Pág. 87, Reiv. 2, Pág. 88, Reiv. 21, Pág. 89, Reivs. 24 a 27 y 35	Y
Patbase	WO 2005/007121	27/01/2005	-	-	A
	WO 2014/153111	25/09/2014	-	-	A
	WO 2012/146628	01/11/2012	-	-	A
	WO 2009/135615	12/11/2009	-	-	A



Oficio N° 7276 de 13 de mayo de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005922

	US 2011/0091412	21/04/2011	-	-	A
	US 2011/0274650	10/11/2011	-	-	A
	US 2014/0044675	13/02/2014	-	-	A
Patbase STN	WO 2016/025385	18/02/2016	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
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. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “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. “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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.					
Fecha del reporte de búsqueda: 26/04/2022					