

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

Señores
AMGEN INC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULATORIAS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/030843

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de mayo de 2016.

PRIORIDAD: US 62/146,136 10 de abril de 2015.

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 06 de abril de 2022 bajo el número NC2021/0003430, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Presentación de solicitud divisional

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud inicial NC2017/0011487, toda vez que cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

3. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de obtener muteínas IL-2 que permitan expandir las células T reguladoras que expresan CD25 y hacerlas más eficientes para suprimir la inflamación autoinmune, donde estas muteínas tengan atributos óptimos para un tratamiento terapéutico humano.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una muteína de interleucina-2 humana (IL-2) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1, en la que dicha IL-2 muteína tiene al menos una mutación seleccionada entre L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, L19A, L19D, L19E, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91E, V91G, V91S, I92K, I92R, y E95G y estimula preferiblemente las células reguladoras T con respecto a otras células T o células NK, tanto en ensayos in vitro como en ratones humanizados (ratones NSG reconstituidos con células madre hematopoyéticas CD34+).



Oficio N° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

4. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 06 de abril de 2022 mediante radicado N° NC2021/0003430.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0003430 el 06 de abril de 2022, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones y es redundante, por lo cual se sugiere el siguiente título: "MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 (IL-2) HUMANA PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULADORAS".

5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, la reivindicación 2 no es clara porque presenta un error tipográfico al indicar "N88WV91D". Se sugiere separar mediante una coma (,) la sustitución N88W de la sustitución V91D.

La reivindicación 12 no es clara porque señala que la muteína comprende una sustitución T3 o S5, pero no define el aminoácido por el que se sustituyen dichas posiciones. Se sugiere definir el aminoácido sustituyente, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de abril 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
------	-----------	--------	----------------------

Oficio N° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

D1	WO 2014/153111	“Interleukin-2 muteins for the expansion of T-regulatory cells”	25 de septiembre de 2014
D4	US 2006/0269515	“Interleukin-2 muteins”	30 de noviembre de 2006
D5	US 2004/0175357	“IL-2 selective agonists and antagonists”	09 de septiembre de 2004
D6	WO 2003/048334	“Immunocytokines with modulated selectivity”	12 de junio de 2003

D1¹ divulga muteínas de IL-2 y moléculas de fusión Fc-muteínas de IL-2 que expanden y activan preferentemente las células T reguladoras y son susceptibles de producción a gran escala. También divulga moléculas Fc de IgG1 humanas variantes que carecen o tienen una función efectora muy reducida y una gran estabilidad a pesar de carecer de glicosilación en N297. Además, divulga péptidos enlazadores que están glicosilados cuando se expresan en células de mamífero (Abstract).

D4² divulga muteínas de interleucina-2 (IL-2) humana o variantes de las mismas, y moléculas de ácido nucleico y variantes de las mismas. También divulga métodos para producir estas muteínas, así como métodos para estimular el sistema inmunitario de un animal. Además, proporciona vectores de expresión recombinantes que comprenden las moléculas de ácido nucleico, células huésped en las que se han introducido los vectores de expresión y composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una muteína de IL-2 humana y un portador farmacéuticamente aceptable. Las muteínas de IL-2 tienen menor toxicidad que la IL-2 nativa o la Proleukina (Abstract).

D5³ divulga un polipéptido que comprende una muteína de IL-2 numerada de acuerdo con la IL-2 de tipo salvaje, en la que dicha IL-2 humana está sustituida en al menos una de las posiciones 20, 88 o 126, por lo que dicha muteína activa preferentemente las células T sobre las células NK. D20H e I, N88G, I y R, en particular, tienen una actividad diferencial relativa de las células T mucho mayor que la IL-2 nativa, con la previsible reducción de la toxicidad *in vivo* asociada. El documento también divulga polinucleótidos que codifican las muteínas, vectores que contienen los polinucleótidos, células huésped transformadas, composiciones farmacéuticas que comprenden las muteínas y métodos terapéuticos de tratamiento (Abstract).

D6⁴ divulga proteínas de fusión de citoquinas con un índice terapéutico aumentado y métodos para aumentar el índice terapéutico de dichas proteínas de fusión. Estas proteínas de fusión son capaces de unirse a más de un tipo de receptor de citoquina expresado en las células y también se unen a más de un tipo de célula. Además, las proteínas de fusión exhiben una vida media circulante más larga en el cuerpo de un paciente que la citoquina natural correspondiente (Abstract).

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Novedad

1 <https://patents.google.com/patent/WO2014153111A2/en?q=WO+2014%2f153111>
2 <https://patents.google.com/patent/US20060269515A1/en?q=US+2006%2f0269515>
3 <https://patents.google.com/patent/US20040175357A1/en?q=US+2004%2f0175357>
4 <https://patents.google.com/patent/WO2003048334A2/en?q=WO+2003%2f048334>



Oficio N° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0003430 del 06 de abril de 2022) se refiere a: “Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana, caracterizada porque comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4
Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana, caracterizada porque comprende	Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana que comprende (Pág. 1, Párr. [0002], Pág. 3, Párr. [0022], Pág. 245, Reiv. 8)
una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de: L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91S, I92K, e I92R	Una mutación V91D con respecto a la SEQ ID NO: 4. La SEQ ID NO: 4 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 1 reclamada en la solicitud (Alineamiento 1) (Pág. 3, Párr. [0022], Pág. 13, Párr. [0111], Pág. 14, Párr. [0117], Pág. 17, Párr. [0128], Pág. 28, Párr. [0196], Pág. 38, Párr. [0219], Pág. 245, Reiv. 8, Tablas 5, 12, 13, 17 y 18)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
US20060269515A1_4  APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLE  60
WO2016164937A2_1  APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLE  60
*****

US20060269515A1_4  EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNR  120
WO2016164937A2_1  EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININVIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNR  120
*****

US20060269515A1_4  WITFCQSIISTLT  133
WO2016164937A2_1  WITFCQSIISTLT  133
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: US20060269515A1_4  100.00  100.00
2: WO2016164937A2_1  100.00  100.00
```

Alineamiento 1: Entre la SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la SEQ ID NO: 4 del documento D4.

Adicionalmente, D4 divulga el ácido nucleico que codifica la muteína de IL-2 que incluye la mutación V91D (SEQ ID NO: 283), el vector de expresión que comprende el ácido nucleico, la célula hospedera que comprende el ácido nucleico y el método para producir la muteína de IL-2 que comprende cultivar la célula hospedera y aislar la muteína (Págs. 243 y 244, Reivs. 1 a 4, Pág. 245, Reiv. 27).

Las reivindicaciones dependientes 16 a 20 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0003430 del 06 de abril de 2022) se refiere a: “Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana,



Oficio N° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

caracterizada porque comprende (...). A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D5
Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana, caracterizada porque comprende	Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana que comprende (Pág. 11, Párr. [0106], Ejemplo 5, Tabla 1)
una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de: L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91S, I92K, e I92R	Una mutación seleccionada de D20A, D20T, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W con respecto a la SEQ ID NO: 1. La SEQ ID NO: 1 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 1 reclamada en la solicitud (Alineamiento 2) (Pág. 11, Párr. [0106], Ejemplo 5, Tabla 1)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
US20040175357A1_1  APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLE  60
WO2016164937A2_1  APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLE  60
*****

US20040175357A1_1  EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR  120
WO2016164937A2_1  EELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR  120
*****

US20040175357A1_1  WITFCQSIISTLT  133
WO2016164937A2_1  WITFCQSIISTLT  133
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: US20040175357A1_1 100.00 100.00
2: WO2016164937A2_1 100.00 100.00

Alineamiento 2: Entre la SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la SEQ ID NO: 1 del documento D5.

Adicionalmente, D5 divulga el ácido nucleico que codifica la muteína de IL-2, el vector de expresión que comprende el ácido nucleico, la célula hospedera que comprende el ácido nucleico y el método para producir la muteína de IL-2 que comprende cultivar la célula hospedera y aislar la muteína (Pág. 11, Párr. [0106], Ejemplo 5, Pág. 20, Reivs. 14 a 16).

Las reivindicaciones dependientes 16 a 20 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0003430 del 06 de abril de 2022) se refiere a: “Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana, caracterizada porque comprende (...). A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D6
----------------------------	----



Oficio N° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana, caracterizada porque comprende	Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana que comprende (Pág. 4, Párr. [0017])
una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de: L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91S, I92K, e I92R	Una mutación seleccionada de D20T y N88R (Pág. 4, Párr. [0017])

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D6 divulga una proteína de fusión que comprende la muteína de IL-2, el ácido nucleico que codifica la proteína de fusión, el vector de expresión que comprende el ácido nucleico, la célula hospedera que comprende el ácido nucleico y el método para producir la proteína de fusión de IL-2 (Pág. 18, Párr. [0070], Ejemplo 1, Pág. 22, Párr. [0085], Ejemplo 3, Págs. 41 y 42, Reivs. 1 a 17, Figs. 1A - 1B).

Las reivindicaciones dependientes 4, 5 y 16 a 20 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 2 (NC2021/0003430 del 06 de abril de 2022) se refiere a: “La muteína de IL-2 humana de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D5	D1
Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana, caracterizada porque	Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana que comprende (Pág. 11, Párr. [0106], Ejemplo 5, Tabla 1)	Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana que comprende (Pág. 51, Reivs. 1 a 4)
la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A	No menciona	Una mutación C125A (Pág. 38, líneas 28 a 32, Pág. 39, líneas 9 a 13)
y en una posición seleccionada de: L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91S, I92K, e I92R	Una mutación seleccionada de D20A, D20T, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W con respecto a la SEQ ID NO: 1. La SEQ ID NO: 1 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 1 reclamada en la solicitud (Alineamiento 2) (Pág. 11, Párr. [0106], Ejemplo 5, Tabla 1)	No menciona



Oficio N° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

D5 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga una muteína de IL-2 que comprende una mutación seleccionada de D20A, D20T, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W con respecto a la SEQ ID NO: 1 (Pág. 11, Párr. [0106], Ejemplo 5, Tabla 1). La SEQ ID NO: 1 tiene 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 1 reclamada en la solicitud (Alineamiento 2). El documento señala que las muteínas activan de forma preferente las células T en relación con las células natural killer (NK) (Pág. 4, Párr. [0045]). En una modalidad particular, la muteína N88R indujo la activación de células T CD3+CD4+CD25+ de una manera similar a Proleukina, sin activar las células NK (Pág. 16, Párrs. [0170] y [0172], Figs. 16A-16C y 18A-18D). Asimismo, el documento menciona que son preferidas las modificaciones o sustituciones que no introduzcan sitios de reticulación intermolecular o la formación de enlaces disulfuro incorrectos en las posiciones 58, 105 y 125 (Pág. 6, Párr. [0058]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y la muteína de IL-2 divulgada en D5, consiste en que la muteína comprende adicionalmente la sustitución C125A.

No hay evidencia de que el incluir específicamente la sustitución C125A proporcione una muteína de IL-2 con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D5, puesto que la activación diferencial de células T en relación con células natural killer (NK) ya había sido prevista en dicho documento (Pág. 4, Párr. [0045], Pág. 16, Párrs. [0170] y [0172], Figs. 16A-16C y 18A-18D).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la muteína de IL-2 conocida en D5 para proporcionar otra muteína alternativa?

Sin embargo, el incluir una sustitución C125A en una muteína de IL-2, ya está divulgado en D1 que se refiere a muteínas de IL-2 que activan de forma preferencial las células T reguladoras, donde las muteínas comprenden una sustitución C125A para mejorar la manufactura y garantizar un plegado eficiente (Pág. 38, líneas 28 a 32, Pág. 39, líneas 9 a 13).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la sustitución C125A del D1 en la muteína de IL-2 de D5, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la muteína puede comprender sustituciones seleccionadas de N88D, H16E, H16Q, L19K, D20R, D20K, D20H, D20Y, M23H, D84K, D84H, S87Y, N88D, N88K, N88I, N88H, N88Y, V91N, V91K, V91H, V91R, I92H, E95K, E95R, E95I (Págs. 38 a 40, Ejemplo 3). También divulga una proteína de fusión que comprende la muteína y un Fc que comprende la sustitución N297G (Pág. 51, Reiv. 10), el Fc comprende una sustitución o delección de la lisina C-terminal (Pág. 51, Reiv. 11), la proteína de fusión tiene un enlazador seleccionado de GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT (SEQ ID NO: 6), o YGNGT (SEQ ID NO: 7) (Pág. 51, Reiv. 14), la proteína de fusión comprende una adición, sustitución o eliminación que altera la glicosilación de la proteína cuando se expresa en células de mamífero (Pág. 51, Reiv. 16); además, menciona que la muteína comprende una mutación T3N, T3A o S5T (Pág. 52, Reivs. 18 y 21), que la proteína de fusión comprende un dímero de Fc y comprende una o dos muteínas de IL-2 (Pág. 52, Reivs. 22 a 24) y divulga un método para aumentar la relación de células T reguladoras (Tregs) a células T no reguladoras que comprende poner en contacto la población de células T con la muteína de IL-2 (Pág. 53, Reiv. 53).

Oficio N° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

Las reivindicaciones dependientes 3, 6 a 15 y 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la muteína de la reivindicación 2, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2014/153111	2, 3, 6 a 15 y 21	Nivel inventivo
D4	US 2006/0269515	1 y 16 a 20	Novedad
D5	US 2004/0175357	1 y 16 a 20	Novedad
		2, 3, 6 a 15 y 21	Nivel inventivo
D6	WO 2003/048334	1, 4, 5 y 16 a 20	Novedad

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al cambio de título, esta Oficina se permite aclarar que el título propuesto “MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 (IL-2) HUMANA MUTADAS PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULADORAS” es redundante, por lo cual se sugiere eliminar la expresión “MUTADAS”.

Frente a las objeciones por falta de claridad de las reivindicaciones, el solicitante señala que:

“El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. (...)”

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas. (...)”

Al respecto se aclara que, aunque las modificaciones presentadas mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0003430 el 06 de abril de 2022 permiten superar las objeciones anteriormente planteadas, aún persisten algunas objeciones por falta de claridad, como se expuso en el numeral 5.2 del presente Oficio.

En cuanto al examen de novedad, el solicitante argumenta que:

“(...) En particular, se hace notar que la nueva reivindicación 1 fue modificada a fin de eliminar las mutaciones que ya eran conocidas en el estado de la técnica:
• *L19K, D20H, D20K, D20R, D20Y, M23H, D84H, D84K, S87Y, N88K, N88D, N88H, N88I, N88Y, V91H, V91K, V91N, V91R, I92H, E95K, E95R y E95I. Que habían sido divulgadas en los documentos D1 y D2, de manera independiente;*
• *N88D, que había sido divulgada en el documento D3;*
• *E15A, L19D, L19E, D20E, R81T, D84R, N88D, N88H, V91E, V91G, V91N y E95G. Que habían sido divulgadas en el documento D4.*



Oficio N° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

De esta forma, la presente solicitud se relaciona con:

- *Muteínas de interleucina-2 (IL-2) humana, las cuales se caracterizan por comprender una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 y tener una mutación seleccionada de: L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91S, I92K, e I92R. Al respecto es pertinente señalar que las muteínas de la invención no poseen únicamente la mutación C125A, sino que también poseen una segunda mutación puntual como se menciona en la lista.*
- *Asimismo, la solicitud se refiere a muteínas que se diferencian de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada de: L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91S, I92K, e I92R.*
- *Finalmente, la solicitud también se refiere a muteínas que se diferencian de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada de: D20G, D20W, D84A, D84S, I92K, I92R, L12K, L19N, L19T, N88R, N88S, V91D, y V91S.*

De esta forma, ninguno de los documentos del arte previo citado divulga el objeto de la presente invención, pues en ninguno de ellos se enseña o sugiere una muteína de IL-2 con la mutación C125A y una segunda mutación de la lista reivindicada, ni tampoco una muteína que se diferencia sólo en una posición de las anteriormente señaladas.

Dado que los documentos D1, D2, D3 y D4 no divulgan de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en las reivindicaciones de la presente solicitud, es posible concluir que esta sí cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

Finalmente, es pertinente señalar que, además de ser novedosas, las muteínas de la presente invención no podrían ser derivadas de manera obvia de la divulgación de los documentos D1 a D4, pues ninguno de ellos presenta información que le permita a la persona normalmente versada en la materia a llegar a la materia reclamada con cada una de las características técnicas esenciales mencionadas en la nueva reivindicación 1.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y no se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.”

Frente a lo anterior esta Oficina se permite aclarar que, si bien le asiste razón al solicitante por cuanto la materia actualmente reivindicada no se divulga de forma idéntica en los documentos D1 a D3, el documento D4 da a conocer una muteína que comprende la sustitución V91D, afectando la novedad de las reivindicaciones 1 y 16 a 20. De igual manera, se encontraron los documentos D5 y D6 que además divulgan las sustituciones D20A, D20T, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V y N88W y el documento D6 también divulga una proteína de fusión Fc que comprende la muteína. Por lo tanto, la materia reclamada no cumple con el requisito de novedad.

Oficio N° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

En cuanto a las reivindicaciones que se refieren a una muteína que comprende solamente la sustitución C125A y una segunda mutación seleccionada de la lista indicada, se aclara que estas no cumplen con el requisito de nivel inventivo, tal como se evidencia en el numeral 7.2 del presente Oficio. Cabe resaltar que el documento D5 divulga muchas de las sustituciones reclamadas y señala que dichas sustituciones activan de forma selectiva las células T frente a células NK; por su parte, el documento D1 divulga muteínas que comprenden la sustitución C125A para mejorar la manufactura y plegado de estas proteínas, por lo cual, una persona normalmente versada en la materia se vería motivada a incluir la mutación C125A del documento D1 en las muteínas de D5 para llegar de forma evidente a la materia de las reivindicaciones 2, 3, 6 a 15 y 21.

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.

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° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0003430		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/030843		4 de mayo de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
10/04/2015				X					
Solicitante									
AMGEN 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 21					
Palabras clave utilizadas				IL-2, interleukin 2, interleukin-2, aldesleukin, mutein, mutan*, L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91S, I92K, I92R, C125A, Treg, T regulatory cell, Fc fusion protein, SEQ ID NO: 1					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 14/55				
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	12095471	26/11/2010	-	-			A		
	13103448	10/11/2011	-	-			A		
	13150839	07/02/2012	-	-			A		
	14241630	07/08/2013	-	-			A		
	15208033	07/02/2012	-	-			A		
	15242704	14/03/2014	-	-			A		
ISA/EPO Patbase	WO 2014/153111	25/09/2014	2, 3, 6 a 15 y 21	Pág. 38, líneas 28 a 32, Pág. 39, líneas 9 a 13, Pág. 51, Reivs. 1 a 4, 10, 11, 14, 16, Pág. 52, Reivs. 18, 21, 22 a 24, Pág. 53, Reiv. 53			Y		
	WO 2014/153063	25/09/2014	-	-			A		
	DE 10 2008 023820	12/11/2009	-	-			A		
	US 2006/0269515	30/11/2006	1 y 16 a 20	Pág. 1, Párr. [0002], Pág. 3, Párr. [0022], Pág. 13, Párr. [0111], Pág. 14, Párr. [0117], Pág. 17, Párr. [0128], Pág. 28, Párr. [0196], Pág. 38, Párr. [0219], Págs. 243 y 244, Reivs. 1 a 4, Pág. 245, Reiv. 8 y 27, Tablas 5, 12, 13, 17 y 18			X		
ISA/EPO	WO 2010/085495	29/07/2010	-	-			A		



Oficio N° 17758 de 31 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0003430

Patbase STN	US 2004/0175357	09/09/2004	1 y 16 a 20	Pág. 4, Párr. [0045], Pág. 6, Párr. [0058], Pág. 11, Párr. [0106], Ejemplo 5, Tabla 1, Pág. 16, Párrs. [0170] y [0172], Figs. 16A-16C y 18A-18D, Pág. 20, Reivs. 14 a 16	X
			2, 3, 6 a 15 y 21		Y
	WO 2003/048334	12/06/2003	1, 4, 5 y 16 a 20	Pág. 4, Párr. [0017], Pág. 18, Párr. [0070], Ejemplo 1, Pág. 22, Párr. [0085], Ejemplo 3, Págs. 41 y 42, Reivs. 1 a 17, Figs. 1A - 1B	X
Patbase	US 2006/0160187	20/07/2006	-	-	A
	WO 2012/107417	16/08/2012	-	-	A
NCBI	Liu, Y, <i>et al.</i> , <i>Appl Biochem Biotechnol.</i>	04/2006	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Liu, Y., Xiao, X. Y., Sun, M., Hu, Y. H., Ou-Yang, K. Q., Cai, S. X., & Hua, Z. C. (2006). Expression and purification of a mutant of human interleukin-2 in Pichia pastoris. <i>Applied biochemistry and biotechnology</i> , 133(1), 77–86. https://doi.org/10.1385/abab:133:1:77			
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: (28/10/2022)					

