

P-2019/25858

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0003430**Solicitud de patente a nombre de **AMGEN INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad AMGEN INC., domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **17758** notificado electrónicamente el 1 de noviembre de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

En primera medida, con respecto a la observación sobre la falta de relación del título con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título siguiendo la amable recomendación realizada por el examinador, de modo que ahora se lee:

“MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 (IL-2) HUMANA PARA LA EXPANSIÓN DE
CÉLULAS T REGULADORAS”

En vista de lo anterior amablemente solicito se retire la objeción al respecto.

2. Modificación a las reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de

veintiún (21) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado el 06 de abril de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1** Las reivindicaciones 1 a 3 fueron modificadas eliminando algunas de las mutaciones mencionadas, a saber, L12K, L12Q, L19N, L19R, D20A, D20T, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W y V91D.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

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. Con respecto a las objeciones específicas, me permito manifestar lo siguiente:

- 3.1** El examinador señala que la reivindicación 1 no sería clara porque presenta un error tipográfico.

Al respecto me permito manifestar que el error señalado ha sido corregido.

- 3.2** Por otra parte, el examinador señala que la reivindicación 12 no sería clara porque no define las sustituciones específicas en T3 o S5.

En este sentido, me permito señalar mi desacuerdo con la opinión del señor examinador. Con el fin de ilustrar las razones por las que la definición de las sustituciones mencionadas en la reivindicación 12 no es necesaria ni deseable, amablemente me permito llamar la atención sobre las disposiciones del numeral 2.6.5.4 de la Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio, que señala:

"2.6.5.4 Características esenciales

Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención. Por lo tanto, el examinador las debe extraer para efectos del estudio de comparación con el estado de la técnica.

Así entonces, las características técnicas esenciales son las que definen la invención, las que la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención.

Si una reivindicación independiente contiene todas las características técnicas esenciales de la invención, el examinador no deberá requerir que mencione también otras características estructurales" (énfasis añadido)

De esta forma, la definición específica de las sustituciones mencionadas en la reivindicación 12 no es necesaria ni pertinente, puesto que las particularidades que separan la materia reclamada del estado de la técnica son aquellas relacionadas con la estructura de las muteínas de IL-2 de la invención, las cuales están definidas en la nueva reivindicación 1.

Además es pertinente tener en cuenta que la persona normalmente versada en la materia podría fácilmente comprender el alcance de la reivindicación 12, que comprendería aquellas muteínas de IL-2 que, además de comprender las mutaciones incluidas en la reivindicación 1, presentan una sustitución en las posiciones T3 o S5.

Por lo tanto, amablemente solicito que la objeción al respecto sea reconsiderada.

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.

4. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico que:

- las antiguas reivindicaciones 1 y 16 a 20 carecerían de novedad a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos **D4** (US 2006/0269515) y **D5** (US 2004/0175357), tomados de forma individual, y
- las antiguas reivindicaciones 1, 4, 5 y 16 a 20 carecerían de novedad a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos **D6** (WO 2003/048334).

A este respecto, me permito resaltar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Es decir, de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, al invento en su totalidad y no a sus componentes de manera aislada.

Al respecto, considero pertinente recalcar que, para considerar que el objeto de la solicitud carece de novedad, se debe contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención en estudio debe estar contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado del arte no debe centrarse o limitarse a los elementos de esta que son previamente conocidos, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto quiere decir que debe analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está totalmente comprendida en el estado de la técnica, es decir, de forma individual en los documentos D4, D5 y D6, lo cual no sucede en este caso.

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:

- V91D, que había sido divulgada en el documento D4;
- D20A, D20T, N88A, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, y N88W. Que habían sido divulgadas en el documento D5,
- D20T y N88R. Que habían sido divulgadas en el documento D6.

De esta forma, la nueva reivindicación 1 se refiere a una muteína de IL-2 que comprende una mutación seleccionada del grupo que consiste en L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19S, L19T, L19V, D20F, D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, V91S, I92K, e I92R, con respecto a la SEQ ID No. 1.

Por su parte, la reivindicación 2 se refiere a muteínas de IL-2 que difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada de: L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19S, L19T, L19V, D20F, D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, V91S, I92K, e I92R.

Ninguno de los documentos del arte previo citado (D4, D5 o D6) divulga una muteína como se describe en las nuevas reivindicaciones, es decir, ninguno de ellos enseña o sugiere una muteína de IL-2 con la mutación C125A y una segunda mutación de la lista mencionada en la reivindicación 2, ni tampoco una muteína de IL-2 que se diferencia en una posición de las señaladas en la nueva reivindicación 1.

Dado que los documentos D4, D5 o D6 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.

5. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las reivindicaciones 2, 3, 6 a 15 y 21 actualmente presentadas no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D5** (US 2004/0175357) y **D1** (WO 2014/153111).

Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio

normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las enseñanzas del estado de la técnica representadas en los documentos D1 y D5, no divulgan ni sugieren la invención con todas sus características técnicas, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

El análisis realizado por el examinador

El examinador señala que D5 es el documento más cercano a la reivindicación 1 ya que describe 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.

El examinador admite que la muteína de IL-2 divulgada en D5 no presenta la sustitución de cisteína (C) por alanina en la posición 125 (C125A), que caracteriza las muteínas de la invención. No obstante, considera que no es posible asociar esta diferencia a un efecto técnico mejorado, pues, en su opinión, la descripción no proporciona evidencia que demuestre que la sustitución C125A proporcione una muteína de IL-2 con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba D5. Por lo tanto, señala que el problema técnico objetivo de la presente solicitud se relaciona con la provisión de muteínas de IL-2 alternativas a las divulgadas en D5.

Sin embargo, el examinador considera que el documento D1 ya divulgaba una muteína de IL-2 con una sustitución C125A, por lo que concluye que la materia sería obvia.

En vista de lo anterior, me permito señalar mi desacuerdo con el examinador, toda vez que la materia definida en el nuevo capítulo reivindicatorio no podría derivarse de

manera obvia a partir de la divulgación de los documentos D1 y D5, ya sean solos o en combinación.

La materia reclamada es inventiva sobre el estado de la técnica

La invención, según se define en el capítulo reivindicatorio modificado, se refiere a una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana, caracterizada porque:

- comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de: L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19S, L19T, L19V, D20F, D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, V91S, I92K, e I92R, o
- la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada de: L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19S, L19T, L19V, D20F, D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, V91S, I92K, e I92R,

Tal como se demuestra en la descripción originalmente presentada (ver, por ejemplo, la Figura 14 y el ejemplo 13), las muteínas que comprenden las sustituciones mencionadas demuestran valores de unión mejorados, es decir, presentan propiedades mejoradas en comparación con las muteínas esperadas.

Ahora bien, es pertinente resaltar que ninguno de los documentos citados por el examinador presenta alguna sugerencia para incluir las mutaciones específicas que caracterizan las muteínas de la invención, por lo tanto, la materia reclamada no podría derivarse de manera obvia o evidente del estado de la técnica.

En vista de lo anterior, es evidente que las muteínas de la presente invención no podrían ser derivadas de manera obvia de la divulgación de los documentos D1 y D5, ya sean solos o en combinación, 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 las nuevas reivindicaciones.

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.

6. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo cuenta con el mismo número de reivindicaciones que el presentado anteriormente.

4. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;
- ii) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iv) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486, y
- v) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

5. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veintiún (21) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una muteína de interleucina-2 (IL-2) humana, caracterizada porque comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de: L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19S, L19T, L19V, D20F, D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, V91S, I92K, e I92R y estimula células T reguladoras en relación con otras células T o células NK, tanto en ensayos *in vitro* y en ratones humanizados (ratones NSG reconstituidos con células madre hematopoyéticas CD34+).

2. La muteína de IL-2 humana de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada de: L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, L19A, L19G, L19S, L19T, L19V, D20F, D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, V91S, I92K, e I92R.

3. La muteína de IL-2 humana de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere 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, L19T, y V91S.

4. Una proteína de fusión Fc que comprende un Fc y la muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

5. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el Fc es un Fc de IgG1 humana.

6. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque la IgG1Fc humana comprende una o más mutaciones que

alteran la función efectora de dicha Fc, en donde la IgG1 humana comprende una sustitución en N297, y en donde la sustitución en N297 es N297G.

7. La proteína de fusión Fc de la reivindicación 5 o 6, caracterizada porque comprende una sustitución o delección de la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana.

8. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana se elimina.

9. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-8, caracterizada porque un enlazador conecta las porciones de muteína Fc y IL-2 humana de dicha proteína.

10. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el enlazador es GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT (SEQ ID NO: 6), o YGNGT (SEQ ID NO: 7).

11. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-10, caracterizada porque la muteína de IL-2 comprende además una adición, sustitución o delección de aminoácidos que altera la glicosilación de dicha proteína de fusión Fc cuando se expresa en células de mamífero.

12. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la muteína de IL-2 comprende una sustitución T3 o S5.

13. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-12, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende un dímero Fc.

14. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende dos muteínas de IL-2.

15. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende una única muteína de IL-2.

16. Un ácido nucleico aislado que codifica la muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-15.

17. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 16 unido operativamente a un promotor.

18. Una línea celular hospedera que comprende el ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 16.

19. La línea celular hospedera de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el ácido nucleico aislado está unido operativamente a un promotor.

20. Un método para preparar una muteína de IL-2 humana o proteína de fusión Fc, caracterizado porque comprende cultivar una línea celular hospedera de conformidad con la reivindicación 19 en condiciones en las que dicho promotor se expresa y recolectar la muteína de IL-2 humana o la proteína de fusión Fc a partir de dicho cultivo.

21. Un método *in vitro* para aumentar la relación de células T reguladoras (Tregs) a células T no reguladoras dentro de una población de células T, caracterizado porque comprende poner en contacto la población de células T con una cantidad eficaz de una muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una cantidad eficaz de una proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-15.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0003430
Recibo: 23-145898
Fecha: 27/01/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 787446
CUS: 1884952272

Patente PCT
MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULATORIAS

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000