

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

Señores
BIONTECH SE

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “AGONISTAS DE IL2”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2020/067479
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de junio de 2020.
PRIORIDAD: EP PCT/EP2019/066648 24 de junio de 2019

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 31 de enero de 2022 bajo el número NC2022/0001002, 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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de estrategias novedosas para incrementar la efectividad de IL2, en particular cuando se utiliza en el contexto de inmunoterapia, en particular inmunoterapia contra el cáncer, por ejemplo, cuando se utiliza en combinación con vacunas, en particular vacunas contra el cáncer, y otras inmunoterapias tal como transferencia adoptiva de células T y NK (transgénicas del receptor sin tratamiento previo o células T o transgénicas de receptor de antígeno quimérico), y/o bloqueo de punto de control.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana, en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 80 (leucina), posición 81 (arginina), posición 85 (leucina) y la posición 92 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural, en donde la sustitución mejora la afinidad para el complejo del receptor de $\beta\gamma$ IL2 (IL2R $\beta\gamma$) y en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma no se sustituye en la posición 86 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2022/0001002 presentado el 31 de enero de 2022.

4. Excepción de Patentabilidad

Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 28 a 32 no es patentable, toda vez que, el preámbulo se refiere a una preparación medica que de acuerdo con la descripción se refiere a un método de tratamiento *“En una forma de realización, la preparación médica comprende instrucciones para el uso de la preparación médica para tratar o prevenir cáncer en donde opcionalmente el antígeno es un antígeno asociado a tumor. En un aspecto, se proporciona en la presente la preparación médica descrita en la presente para uso farmacéutico. En una forma de realización, el uso farmacéutico comprende un tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o trastorno”*. Así mismo, las reivindicaciones 28 a 32 reclaman un uso de la preparación para tratar una enfermedad en un sujeto.

5. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 28 y 32 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que en la descripción se menciona *“En una forma de realización, la preparación médica comprende instrucciones para el uso de la preparación médica para tratar o prevenir cáncer en donde opcionalmente e antígeno es un antígeno asociado a tumor. En un aspecto, se proporciona en la presente la preparación médica descrita en la presente para uso farmacéutico. En una forma de realización, el uso farmacéutico comprende un tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o trastorno”*, así mismo, las reivindicaciones 28 a 32 reclaman el uso de la preparación, el polipéptido, el polinucleótido, la célula o la composición.

6. De la solicitud de patente

6.1. 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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: **“MUTEÍNA DE IL2 HUMANA QUE COMPRENDE MODIFICACIONES Y COMPOSICIÓN QUE LA COMPRENDE”**.

6.2. Reivindicaciones

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

Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

"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 1 no es clara y carece de sustento porque menciona *"Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana, en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 80 (leucina), posición 81 (arginina), posición 85 (leucina) y la posición 92 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural, en donde la sustitución mejora la afinidad para el complejo del receptor de $\beta\gamma$ IL2 (IL2R $\beta\gamma$) y en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma no se sustituye en la posición 86 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural"*, pero no menciona todas las características técnicas esenciales del polipéptido como es el caso de la SEQ ID NO respectiva, además, una muteína IL2 o una variante funcional con cualquier sustitución en las posiciones mencionadas daría lugar a un sinnúmero de muteínas que no son exploradas por el solicitante, puesto que, no se menciona cuáles son dichas sustituciones. Además, la expresión *"al menos"* es imprecisa y no permite definir cuáles son las sustituciones que lleva la muteína, por tanto, se generaría un sinnúmero de permutaciones de muteína que no encuentran sustento en la descripción. Adicionalmente, la expresión *"variante funcional"* no es clara y la expresión *"en donde la sustitución mejora la afinidad para el complejo del receptor de $\beta\gamma$ IL2 (IL2R $\beta\gamma$)"* únicamente se refiere a resultados a alcanzar que no definen al polipéptido puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Por tanto, se sugiere incluir todas las características técnicas esenciales del polipéptido incluyendo su SEQ ID NO y las sustituciones que comprende el mismo de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo, y eliminar las expresiones *"al menos"* y *"variante funcional"* y reemplazar los resultados a alcanzar por las características técnicas esenciales del polipéptido. La reivindicación 1 no es clara porque menciona *"se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural"* pero no se menciona con cuál tipo de numeración se realiza, se sugiere mencionar el tipo de numeración de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 1 no es clara porque menciona *"Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana"* pero no es claro si el polipéptido comprende la muteína, o el polipéptido es la muteína. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 2 a 7, 11, 12, 13, 14 y 15 mencionan características técnicas esenciales del polipéptido que deberían estar incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir las características del polipéptido mencionadas en dichas reivindicaciones en la reivindicación independiente 1.

Las reivindicaciones 2 a 7, 11, 12, 13 y 14 no son claras y carecen de sustento porque no mencionan las SEQ ID NO del polipéptido, dado que, no es claro si cada una de las reivindicaciones están reclamando un polipéptido con dichas modificaciones o si las mismas se refieren al mismo polipéptido. De acuerdo con el ejemplo 1 del capítulo descriptivo son ocho diferentes polipéptidos, puesto que, se menciona *"A fin de diseñar variantes de IL2 humana (hIL2) que combinan la unión disminuida a y activación de hIL2R α (CD25) con unión incrementada y activación de hIL2R β (CD122) se introdujeron varias mutaciones en el sitio de unión hIL2R β de la muteína hIL2 A4, que se describe con*

Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

el enlace CD25. Reducido. Además de las sustituciones de aminoácidos K43E y E61K, que son las que definen las mutaciones de la muteína hIL2 A4, se introdujeron las siguientes mutaciones adicionales en dominio maduro de hIL2:hIL2_A4s: L80F, R81D, L85V, I86V, I92F

- hIL2_A4s1: L80F, R81E, L85V, I86V, I92F

- hIL2_A4s2: L80F, R81E, L85V, I86V, I92W

- hIL2_A4s3: L80F, R81E, I92F

- hIL2_A4s4: L80F, R81D, I92F

- hIL2_A4s6: Q74H, L80F, R81E, I92F

- hIL2_A4s7: Q74H, L80F, R81E, I92W

- hIL2_A4s8: Q74H, L80F, R81E, L85V, I92F', estas mismas muteínas están descritas en la tabla 1 y son probadas a lo largo de los ejemplos. Por tanto, esto debería evidenciarse en el capítulo reivindicatorio y específicamente en la reivindicación independiente 1. Por tanto, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes e indicar que el polipéptido puede llevar puntualmente cada una de la combinación de las sustituciones de tal forma que se reclame únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción. Así mismo, se reitera que dichas características son esenciales del polipéptido reclamado y, por tanto, deben ser incluidas en la reivindicación independiente 1.

Las reivindicaciones 16 a 18 no son claras porque únicamente se refieren a resultados a alcanzar, que no definen el polipéptido, puesto que, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales y funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 19 no es clara y carece de sustento porque menciona “*porque el polipéptido PK extendido comprende una proteína de fusión*” pero no menciona como se conforma dicha proteína de fusión, por tanto, esto daría lugar a un sinnúmero de proteínas de fusión que no son explorados por el solicitante, en el capítulo descriptivo se menciona “*Para los constructos de citoquinas la variante de hIL2 se agregó a la C-terminal de hAlb y las proteínas codificadas se equiparon con un péptido señal N-terminal (SP) que es el SP nativo de la proteína respectiva. En casos de proteínas de fusión, solo el SP de la porción N-terminal se mantiene, para formas de realización adicionales solo la porción madura (proteína sin SP) se codificó. Un codón de detención se introdujo en la porción más C-terminal solamente. Diferentes porciones de proteínas en la citoquina y los constructos de fusión de hAlb se separaron por una secuencia ligadora de 30 nucleótidos de largo que codifica para residuos de glicina y serina*”, pero esto no se evidencia en las reivindicaciones. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 21 y 23 no son claras porque mencionan “*fragmento de inmunoglobulina*” lo cual no es claro y no permite definir la proteína de fusión. Se sugiere eliminar dicha expresión.

La reivindicación 22 no es clara porque menciona “*la albúmina en suero comprende mouse albúmina en suero o human albúmina en suero*”, cuando debería ser “*la albúmina en suero comprende albúmina en suero de ratón o albúmina en suero humana*”, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

El capítulo reivindicatorio no es claro porque menciona “*una variante funcional*” que no permite definir el polipéptido y distinguirlo del estado de la técnica. Se sugiere eliminar dicha expresión.

Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

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

6.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La descripción no es clara ni suficiente porque menciona *“En un primer aspecto, se proporciona en al presente un polipéptido que comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana, en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 80 (leucina), posición 81 (arginina), posición 85 (leucina) y posición 92 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural, en donde la sustitución mejora la afinidad para el complejo del receptor de $\beta\gamma$ IL2 (IL2R $\beta\gamma$) y en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma no se sustituye en la posición 86 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural”* pero la expresión *“un polipéptido que comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2)”* indicaría que lo que se reclama es un polipéptido que comprende la muteína y no es claro si el polipéptido es la muteína. Además, la expresión *“al menos”* da lugar a un sinnúmero de muteínas que no son exploradas por el solicitante, por tanto, una persona capacitada en la materia no tendría una carga excesiva de ensayo y error para llegar a la muteína que reclama la solicitud. Tampoco es posible extrapolar los efectos técnicos reclamados a cualquier muteína.

La tabla 1 de la descripción muestra las secuencias de las muteínas de la invención, pero no indica el número de la SEQ ID NO respectivo para cada una de dichas muteínas.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

6.4. Dibujos

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, los dibujos de la solicitud no cumplen los requisitos necesarios para darle claridad a la invención, se indica que estos deberán ser elaborados siguiendo las reglas del dibujo técnico con trazos de color negro, numerados individual y consecutivamente y que deben contener números de referencia para designar cada una de las piezas.

La figura 1A presenta muy baja resolución y en la gráfica no es posible distinguir la curva de cada tratamiento, dado que, no se distinguen con claridad las figuras (triángulo, círculo, rombo, cuadrado, etc) que de acuerdo con la leyenda definen cada tratamiento. Se sugiere mejorar la resolución y hacerla legible.

Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

Las figuras 7A, 10A, 13A y 17A tienen los rótulos del eje Y ilegibles y, por tanto, no pueden distinguirse las cifras de mm³.

La figura 18 tiene la mayoría de los rótulos y leyendas borrosos e ilegibles.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 24 de junio de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2015164815A1	“Superagonists, partial agonists and antagonists of interleukin-2”	29 de octubre de 2015
D2	Thanos, C. D., et al. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i>	“Hot-spot mimicry of a cytokine receptor by a small molecule”	17 de octubre de 2006

D1¹ divulga una muteína de interleucina 2 humana o variantes de la misma, la cual tiene la capacidad incrementada de unirse al receptor IL-2RP y una actividad disminuida para unirse al receptor IL-2RYc en comparación con la IL2 silvestre sin modificaciones (Abstract).

D2² divulga una muteína de interleucina 2 humana o variantes de la misma, donde se identificaron residuos críticos de "puntos calientes" en la IL-2 que impulsan la unión a IL-2Rα (Abstract).

8. 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.

8.1. 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 (Radicado NC2022/0001002 del 31 de enero de 2022) se refiere a: “Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
----------------------------	----

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/58/53/be/c8a7def746dd8c/WO2015164815A1.pdf>
²Thanos, C. D., et al. (2006). Hot-spot mimicry of a cytokine receptor by a small molecule. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(42), 15422–15427. Recuperado desde: <https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.0607058103>

Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de IL2 humana o de una variante funcional de IL2 humana,	Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana (abstract).
en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 80 (leucina) por fenilalanina, posición 81 (arginina) por ácido glutámico, posición 85 (leucina) por valina y la posición 92 (isoleucina) por fenilalanina con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural	en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 80 (leucina), posición 81 (arginina), posición 85 (leucina) y la posición 92 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural, (Fig. 3).
y en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma no se sustituye en la posición 86 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.	Donde la muteína no está modificada en la posición 86 (Figura 3).

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

Adicionalmente, D1 divulga que la muteína de interleucina 2 humana o variantes de la misma, tiene la capacidad incrementada de unirse al receptor IL-2RP y una actividad disminuida para unirse al receptor IL-2RYc en comparación con la IL2 silvestre sin modificaciones (Abstract). Dicha muteína modificada comprende al menos una modificación de las seleccionadas de las posiciones 24, 65, 74, 80, 81, 86, 86, 89, 92 y 93, las cuales son numeradas de acuerdo con IL2 silvestre (Reiv. 1). Así como, podría llevar sustituciones en las posiciones 18, 22, 126 y/o 130 (Reiv. 1). Particularmente, las sustituciones en la muteína IL-2 son Q74N, Q74H, Q74S, L80F, L80V, R81DR81T, L85V, I86V, I89V y/o 193 o combinaciones de dichas sustituciones, o puede ser una muteína que comprende las sustituciones L80F/R81D/L85V/I86V/I92F o una que comprende las sustituciones Q74N/L80F/R81D/L85V/I86V/I92F o una muteína con las sustituciones Q74S/R81T/I85V/I92F (Reivs. 3 a 10).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 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 5 (Radicado NC2022/0001002 del 31 de enero de 2022) se refiere a: *“Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de IL2 humana o de una variante funcional de IL2 humana, en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 80 (leucina) por fenilalanina, posición 81 (arginina) por ácido glutámico, posición 85 (leucina) por valina y la posición 92 (isoleucina) por fenilalanina con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana,	Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana (abstract).
en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 80 (leucina) por fenilalanina, posición 81 (arginina) por ácido glutámico, posición 85 (leucina) por valina y la posición 92 (isoleucina) por fenilalanina	En donde la muteína de IL2 humana presenta las sustituciones L80F, R81D, L85V y I92F en comparación con IL2 silvestre (Reivs. 1 y 4, Fig. 3 (D10)).



Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural	
--	--

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 5 no es nueva.

Adicionalmente, D1 divulga que la muteína de interleucina 2 humana o variantes de la misma, tiene la capacidad incrementada de unirse al receptor IL-2RP y una actividad disminuida para unirse al receptor IL-2RYc en comparación con la IL2 silvestre sin modificaciones (Abstract). Además, comprende la mutación Q74H (Fig. 3 (D10)). Dicha muteína modificada comprende al menos una modificación de las seleccionadas de las posiciones 24, 65, 74, 80, 81, 86, 86, 89, 92 y 93, las cuales son numeradas de acuerdo con IL2 silvestre (Reiv. 1). Así como, podría llevar sustituciones en las posiciones 18, 22, 126 y/o 130 (Reiv. 1). Particularmente, las sustituciones en la muteína IL-2 son Q74N, Q74H, Q74S, L80F, L80V, R81DR81T, L85V, I86V, I89V y/o 193 o combinaciones de dichas sustituciones, o puede ser una muteína que comprende las sustituciones L80F/R81D/L85V/I86V/I92F o una que comprende las sustituciones Q74N/L80F/R81D/L85V/I86V/I92F o una muteína con las sustituciones Q74S/R81T/I85V/I92F (Reivs. 3 a 10).

Las reivindicaciones dependientes 6 a 10 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 13 (Radicado NC2022/0001002 del 31 de enero de 2022) se refiere a: “ *Un polipéptido que comprende una muteína de IL2 humana o de una variante funcional de IL2 humana, caracterizado porque la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 43 (lisina) por ácido glutámico, posición 61 (ácido glutámico) por lisina, posición 74 (glutamina) por histidina, posición 80 (leucina) por fenilalanina, posición 81 (arginina) por ácido glutámico, posición 85 (leucina) por valina y la posición 92 (isoleucina) por fenilalanina con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural. (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un polipéptido que comprende una muteína de IL2 humana o de una variante funcional de IL2 humana, caracterizado porque	Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana (abstract).
la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 43 (lisina) por ácido glutámico, posición 61 (ácido glutámico) por lisina, posición 74 (glutamina) por histidina, posición 80 (leucina) por fenilalanina, posición 81 (arginina) por ácido glutámico, posición 85 (leucina) por valina y la posición 92 (isoleucina) por fenilalanina con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.	En donde la muteína de IL2 humana presenta las sustituciones Q74S, R81T, L85V y I92F en comparación con IL2 silvestre y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural. (Reivs. 1 y 4, Fig. 3 (H4)).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 13 no es nueva.

Adicionalmente, D1 divulga que la muteína de interleucina 2 humana o variantes de la misma, tiene la capacidad incrementada de unirse al receptor IL-2RP y una actividad



Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

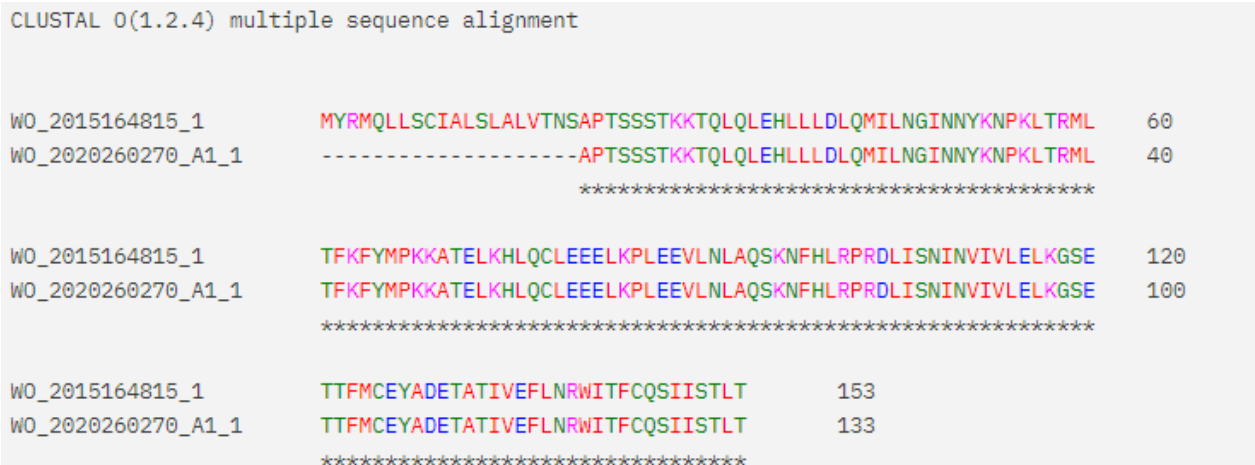
Ref. Expediente N° NC2021/0017639

disminuida para unirse al receptor IL-2RYc en comparación con la IL2 silvestre sin modificaciones (Abstract). Donde la muteína no está modificada en la posición 86 (Figura 3). Dicha muteína modificada comprende al menos una modificación de las seleccionadas de las posiciones 24, 65, 74, 80, 81, 86, 86, 89, 92 y 93, las cuales son numeradas de acuerdo con IL2 silvestre (Reiv. 1). Así como, podría llevar sustituciones en las posiciones 18, 22, 126 y/o 130 (Reiv. 1). Particularmente, las sustituciones en la muteína IL-2 son Q74N, Q74H, Q74S, L80F, L80V, R81DR81T, L85V, I86V, I89V y/o 193 o combinaciones de dichas sustituciones, o puede ser una muteína que comprende las sustituciones L80F/R81D/L85V/I86V/I92F o una que comprende las sustituciones Q74N/L80F/R81D/L85V/I86V/I92F o una muteína con las sustituciones Q74S/R81T/I85V/I92F (Reivs. 3 a 10).

Además, D1 divulga un polinucleótido que codifica para las muteínas IL2, métodos para elaborar dichas muteínas IL2, una célula hospedera que comprende el ácido nucleico, composiciones farmacéuticas que comprenden la muteína y un portador farmacéuticamente aceptable (Abstract, Reiv. 31, Párr. [00169]). Así como una proteína de fusión que comprende la muteína de IL2 unida a un fragmento Fc de un anticuerpo (Reivs, 30 y 31). D1 también divulga que la muteína IL2 humana silvestre tiene la SEQ ID NO. 1 para la forma inmadura y SEQ ID NO: 2 para la forma madura (Párr. [0051]). Donde la SEQ ID NO: 1 de D1 tiene 100% de identidad con la SEQ ID NO: 1 de la solicitud (alineamiento 1).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2015164815_1 100.00 100.00
2: WO_2020260270_A1_1 100.00 100.00



Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 1 de D1 y la SEQ ID NO: 1 de la solicitud mostrando el 100% de identidad.

Las reivindicaciones dependientes 14 a 27 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8.2. 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 independiente 11 (Radicado NC2022/0001002 del 31 de enero de 2022) refiere a: “El polipéptido de conformidad con la reivindicación 9 o 10, caracterizado porque la una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la afinidad para la subunidad alfa de IL2Rαβγ comprende las sustituciones de la IL2 humana o la variante funcional de la misma en la posición 43 (lisina) y la posición 61 (ácido glutámico) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de



Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

acuerdo con la IL2 humana de tipo natural. (...).” A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana,	Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana (abstract).	Un polipéptido, caracterizado porque comprende una muteína de interleucina-2 humana (IL2) o de una variante funcional de IL2 humana (abstract).
en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma se sustituye en al menos la posición 80 (leucina), posición 81 (arginina), posición 85 (leucina) y la posición 92 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural,	En donde la muteína de IL2 humana presenta las sustituciones L80F, R81D, L85V, I86V y I92F en comparación con IL2 silvestre (Reivs. 1 y 4).	En donde la muteína de IL2 humana presenta al menos una sustitución en alguna de las posiciones K35, R38, M39, T41, F42, K43, F44, Y45, E62, P65, V69 o L72 en comparación con IL2 silvestre (Pág. 15423, sección - Functional Epitopes on IL-2 for Binding Its Small Molecule Versus Receptor).
y en donde la IL2 humana o la variante funcional de la misma no se sustituye en la posición 86 (isoleucina) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.	Donde la muteína puede estar no modificada en la posición 86 (Figura 3).	Donde la muteína no está modificada en la posición 86 (Todo el documento).
El polipéptido caracterizado porque la una o más sustituciones de aminoácidos de la IL2 humana o la variante funcional de la misma en la posición 43 (lisina) y la posición 61 (ácido glutámico) con respecto a la IL2 humana de tipo natural y se enumera de acuerdo con la IL2 humana de tipo natural.	No menciona	Tiene una sustitución en la posición 43 (Pág. 15423, sección - Functional Epitopes on IL-2 for Binding Its Small Molecule Versus Receptor).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una muteína de interleucina 2 humana o variantes de la misma, la cual tienen la capacidad incrementada de unirse al receptor IL-2RP y una actividad disminuida para unirse al receptor IL-2RYc en comparación con la IL2 silvestre sin modificaciones (Abstract). Dichas muteínas modificadas comprenden al menos una modificación de las seleccionadas de las posiciones 24, 65, 74, 80, 81, 86, 86, 89, 92 y 93, las cuales son numeradas de acuerdo con IL2 silvestre (Reiv. 1). Así como, podría llevar sustituciones en las posiciones 18, 22, 126 y/o 130 (Reiv. 1). Particularmente, las sustituciones en la muteína IL-2 son Q74N, Q74H, Q74S, L80F, L80V, R81DR81T, L85V, I86V, I89V y/o 193 o combinaciones de dichas sustituciones, o puede ser una muteína que comprende las sustituciones L80F/R81D/L85V/I86V/I92F o una que comprende las sustituciones Q74N/L80F/R81D/L85V/I86V/I92F o una muteína con las sustituciones Q74S/R81T/I85V/I92F (Reivs. 3 a 10). Donde las muteínas tienen una capacidad reducida para estimular fosforilación de STAT5 en células IL-2RP+ en comparación con IL2 silvestre, siendo dichas células T CD8+, de tal forma que dichas muteínas son antagonistas de IL2 y/o IL15 (Reivs. 20 y 23). La muteína IL2 humana silvestre tiene la SEQ ID NO. 1 para la forma inmadura y SEQ ID NO: 2 para la forma madura (Párr. [0051]). Donde la SEQ ID NO: 1 de D1 tiene 100% de identidad con la SEQ ID NO: 1 de la solicitud (alineamiento 1).



Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el polipéptido divulgado en D1, consiste en que la muteína de la solicitud comprende una sustitución en alguna de las posiciones K43 o Q61.

No hay evidencia de que no modificar las posiciones 43 o 61 específicamente proporcione un polipéptido con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que una muteína de IL2 humana que presenta alguna de las sustituciones L80F, R81D, L85V, I86V y I92F en comparación con IL2 silvestre la cual tiene la capacidad de las muteínas de IL-2 para estimular la fosforilación de STAT5 en células T CD4+ humanas que expresan grandes cantidades del complejo receptor de IL-2 completo, CD25 (IL-2Roc), IL-2RP y γ 0, donde dichas muteínas estimulan las células T humanas mejor que la IL-2 de tipo salvaje, pero la mejora no es tan pronunciada como en las células que carecen de CD25 ya había sido previsto en dicho documento (Reivs. 1 y 4, ejemplo 1, fig. 7). Además, no se evidencia efecto técnico para una muteína IL22 se sustituye en al menos la posición K43 4o Q61 con respecto a la IL2 humana de tipo natural y no se sustituye en la posición 86 (isoleucina).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el polipéptido conocida en D1 con el fin otro polipéptido alternativo?

Sin embargo, el incluir una muteína IL22 con una sustitución en la posición K43 ya está divulgado en D2 que se refiere a una muteína IL22 humana que comprende alguna de las sustituciones en las posiciones K35, R38, M39, T41, F42, K43, F44, Y45, E62, P65, V69 o L72L80F, R81D, L85V, I86V y I92F en comparación con IL2 silvestre (Pág. 15423, sección - Functional Epitopes on IL-2 for Binding Its Small Molecule Versus Receptor). De estas mutaciones, solo F44, K43 y T41 exhiben alteraciones modestas (10 veces) de la unión a IL-2R (Fig. 4). Por tanto, las cadenas laterales de IL-2 más importantes para la unión se comparten tanto para SP4206 como para IL-2R (Pág. 15423, sección - Functional Epitopes on IL-2 for Binding Its Small Molecule Versus Receptor).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a no sustituir la posición K43 de la muteína IL22 como lo enseña D2 en una muteína del D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 11. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 divulga un polinucleótido que codifica para las muteínas IL2, métodos para elaborar dichas muteínas IL2, una célula hospedera que comprende el ácido nucleico, composiciones farmacéuticas que comprenden la muteína y un portador farmacéuticamente aceptable (Abstract, Reiv. 31, Párr. [00169]). Además, de una proteína de fusión que comprende la muteína de IL2 unida a un fragmento Fc de un anticuerpo (Reivs, 30 y 31).

La reivindicación dependiente 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al polinucleótido de la reivindicación 11, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015164815A1	1 a 10 y 13 a 27	Novedad
		11 y 12	Nivel inventivo

Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

D2	Thanos, C. D., et al. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i>	11 y 12	Nivel inventivo
-----------	---	---------	-----------------

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° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0017639		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2020/067479		23 de junio de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad		Presentación		
24/06/2019					X				
Solicitante									
BIONTECH SE									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	28 a 32	Art. 15	-	Art. 20	28 a 32	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 27					
Palabras clave utilizadas				IL2 human, mutein, polypeptide, agonist, L80F, R81D, L85V, I86V, I92F, K43 y Q61, variant, composition, mutant, Fc fragment, T cells, cancer, fusion protein, RNA, host cell, SEQ ID NO: 1.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 14/55, A61K 38/20				
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(°)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado(°)	
SIPI	15242704	13/10/2015	-	-				A	
	NC20210009693	23/07/2021	-	-				P	
	NC20210013687	13/10/2021	-	-				P	
	NC20190013000	20/11/2019	-	-				P	
THE LENS	WO2018011803A1	17/01/2018	-	-				A	
	WO2018160540A1	06/09/2018	-	-				A	
	WO2001027156A1	18/04/2001	-	-				A	
	WO2017158436A1	20/09/2017	-	-				A	
ISA/ EPO	WO2015164815A1	29/10/2015	1 a 10 y 13 a 27 11 y 12	Abstract, Reivs. 1 a 10 y 20 a 23, Párr. [0051], Fig. 3, ejemplos 1 a 4				X Y	
	WO2020020783A1	30/01/2020	-	-				P	
	ISA/ EPO/ PUBMED	Levin, A. M., et al.	25/03/2012	-	-				A
Carmenate, T., et al.		15/06/2013	-	-				A	
León, K., et al.		01/05/2018	-	-				A	
PATBASE	WO18119114A1	28/06/2018	-	-				A	
	WO18170168A1	20/09/2018	-	-				A	
	WO19191295A1	03/10/2019	-	-				P	
	WO18161038A1	07/09/2018	-	-				A	
	US2014050709AA	20/02/2014	-	-				A	
	WO16100375A2	23/06/2016	-	-				A	



Oficio N° 6120 de 1 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0017639

	US2015218260AA	06/08/2015	-	-	A
	WO19122025A1	27/06/2019	-	-	A
	US2006160187AA	20707/2006	-	-	A
	WO18151868A2	23/08/2018	-	-	A
	US2015208622AA	30/07/2015	-	-	A
GOOGLE	Chen, X., <i>et al.</i>	24/09/2018	-	-	A
	Sim, G. C., <i>et al.</i>	11/2016	-	-	A
	Portilla, T. C., <i>et al.</i>	2016	-	-	A
	Thanos, C. D., <i>et al.</i>	17/10/2006	11 y 12	Abstract, Pág. 15423, sección - Functional Epitopes on IL-2 for Binding Its Small Molecule Versus Receptor, Fig. 4.	Y
PUBMED	Peterson, L. B., <i>et al.</i>	11/2018	-	-	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.		Levin, A. M., <i>et al.</i> (2012). Exploiting a natural conformational switch to engineer an interleukin-2 'superkine'. <i>Nature</i> , 484(7395), 529–533.			
		Carmenate, T., <i>et al.</i> (2013). Human IL-2 mutein with higher antitumor efficacy than wild type IL-2. <i>Journal of immunology</i> (Baltimore, Md. : 1950), 190(12), 6230–6238.			
		León, K., <i>et al.</i> (2018). Combining computational and experimental biology to develop therapeutically valuable IL2 muteins. <i>Seminars in oncology</i> , 45(1-2), 95–104.			
		Chen, X., <i>et al.</i> (2018). A novel human IL-2 mutein with minimal systemic toxicity exerts greater antitumor efficacy than wild-type IL-2. <i>Cell death & disease</i> , 9(10), 989.			
		Sim, G. C., <i>et al.</i> (2016). IL2 Variant Circumvents ICOS+ Regulatory T-cell Expansion and Promotes NK Cell Activation. <i>Cancer immunology research</i> , 4(11), 983–994.			
		Peterson, L. B., <i>et al.</i> (2018). A long-lived IL-2 mutein that selectively activates and expands regulatory T cells as a therapy for autoimmune disease. <i>Journal of autoimmunity</i> , 95, 1–14.			
		Portilla, T. C., <i>et al.</i> (2016). Diseño, obtención y evaluación de una muteína derivada de la IL-2 humana para el uso en la terapia antitumoral. <i>Anales Academia de Ciencias de Cuba</i> , 6 (3).			
		Thanos, C. D., <i>et al.</i> (2006). Hot-spot mimicry of a cytokine receptor by a small molecule. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , 103(42), 15422–15427.			
(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: (18/03/2024)					

