

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8394 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001050

Señores  
SYNTHORX, INC.

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “NOVEDOSOS CONJUGADOS DE IL-15 Y SUS USOS”  
**NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2020/047389.  
**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 21 de agosto de 2020.  
**PRIORIDADES:** US, 62/890,741, 23 de agosto de 2019.  
US, 62/931,663, 06 de noviembre de 2019.  
US, 62/958,177, 07 de enero de 2020.

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:

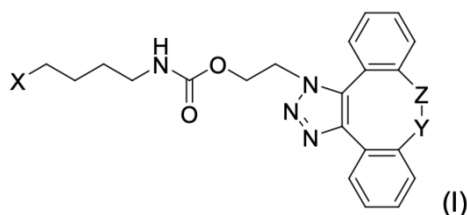
## 1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 05 de septiembre de 2022 bajo el número NC2022/0012643, 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 desarrollar terapias inmunomoduladoras más efectivas y con menor toxicidad sistémica para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades que requieren estimulación de células T y NK. Las formulaciones actuales de IL-15 presentan limitaciones asociadas a su baja vida media, alta toxicidad y falta de especificidad en la señalización, lo que restringe su aplicación clínica segura y eficaz.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea conjugados de IL-15 que comprenden una secuencia de aminoácidos específica (SEQ ID NO: 1 o 3), en donde al menos un residuo de aminoácido es sustituido por una estructura definida (Fórmula I), la cual incluye un grupo polietilenglicol (PEG) con peso molecular entre 5 y 60 kDa. Esta modificación permite una pegilación sitio-específica orientada a mejorar la vida media del conjugado, reducir su toxicidad, y sesgar su señalización hacia el receptor IL-15R $\beta\gamma$ , promoviendo la expansión de células T efectoras y NK sin activar Treg.



Oficio N° 8394 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001050

### 3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 05 de septiembre de 2022 bajo el radicado N° NC2022/0012643.

### 4. 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 22 a 24 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que aunque el preámbulo reclama *“Un método in vitro de expansión de una o más poblaciones de células efectoras T (Teff), células T de memoria (Tmem) y células Natural Killer (...)”*, estas se están caracterizando únicamente por su uso. Particularmente, porque no definen pasos técnicos concretos o actividades específicas que configuren un verdadero procedimiento técnico, sino que se limitan a describir el contacto de una célula con un compuesto (el conjugado de IL-15) y los efectos biológicos esperados de dicha interacción, lo cual corresponde al uso terapéutico o funcional de los conjugados o las composiciones farmacéuticas, y no a una secuencia técnica de operaciones que pueda considerarse como un proceso patentable.

### 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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: **“CONJUGADOS DE IL-15 CON PEG-DBCO EN POSICIONES ESPECÍFICAS Y SUS MÉTODOS DE PREPARACIÓN”**.

#### 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 las reivindicaciones 1, 2, y 26 que definen conjugados de IL-15 en los cuales al menos un residuo de aminoácido ha sido sustituido por la estructura de la fórmula (I) en múltiples posiciones, no se encuentran suficientemente sustentadas en la descripción. Si bien se describen experimentalmente algunas variantes específicas de sustitución (por ejemplo: L25, E53, N77 en SEQ ID NO: 1 o L26, E54, N78 en SEQ ID NO: 3), la solicitud no proporciona datos experimentales, caracterización estructural ni evidencia funcional que respalde que la sustitución en todas las posiciones listadas proporcione el mismo efecto técnico o que mantenga las propiedades biológicas esperadas. Se sugiere ajustar el alcance a las sustituciones debidamente soportadas.

Oficio N° 8394 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001050

Esta oficina informa que, la característica referente a los solvatos o hidratos de los conjugados de la reivindicación 21, no se encuentra sustentada en la descripción, ya que no se observa el desarrollo de ningún solvato específico y no es posible determinar los solvatos o hidratos que puedan formar los conjugados reclamados. Se sugiere retirar esta característica de dichas reivindicaciones.

Esta oficina informa que, la reivindicación 25 no es clara, porque la expresión “*cantidad eficaz del conjugado*” no es una característica técnica esencial de una composición, dado que es indicio de método de tratamiento. Por lo tanto, se sugiere que se elimine dicha expresión, so pena de que estas reivindicaciones sean consideradas como un método de tratamiento y por lo tanto no patentable, de acuerdo con el Numeral d del Art. 20 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN. Se sugiere caracterizar la composición por sus componentes y las proporciones en que se encuentran dentro del producto.

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

5.3. 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. Lo anterior debido a que en ninguna parte de la descripción se hace referencia a los solvatos o hidratos que se puedan llegar a formar. Además, no existe un proceso de obtención ni la caracterización de alguno de estos, como lo sería un difractograma de Rayos X en polvo y una técnica complementaria.

Del mismo modo, aunque se afirma que los conjugados de IL-15 pueden presentar efectos inmunomoduladores consistentes independientemente de la posición de pegilación, la descripción no proporciona evidencia experimental ni razonamiento técnico que permita concluir que la sustitución en todas las posiciones reivindicadas (por ejemplo: S18, L25, E46, E53, N77, S83, S19, L26, E47, E54, N78 y S84) resulta en un mismo efecto biológico. Dado que la estructura tridimensional de los polipéptidos varía según el sitio de modificación, se requiere evidencia específica para cada variante o al menos una justificación estructural o funcional robusta, la cual no ha sido presentada. Por tanto, no se considera que la solicitud permita a una persona experta reproducir la invención en toda su extensión reivindicada.

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

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de agosto de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                                                                           | Fecha de publicación  |
|------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1   | WO2019028419 | “Cytokine conjugates for the treatment of proliferative and infectious diseases” | 07 de febrero de 2019 |



Oficio N° 8394 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001050

|    |              |                                         |                         |
|----|--------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| D2 | WO2014202775 | “Enzymatic conjugation of polypeptides” | 24 de diciembre de 2014 |
|----|--------------|-----------------------------------------|-------------------------|

D1<sup>1</sup> divulga conjugados de interleucina (IL) (p. ej., conjugados de IL-2) y su uso en el tratamiento de una o más indicaciones. También se describen aquí composiciones farmacéuticas y kits que comprenden uno o más de los conjugados de interleucina (p. ej., conjugados de IL-2) (Resumen).

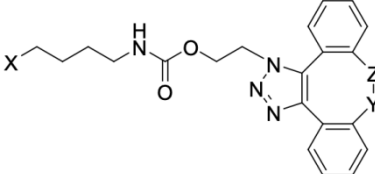
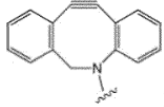
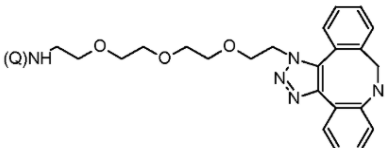
D2<sup>2</sup> divulga métodos para la funcionalización enzimática de inmunoglobulinas, en particular con fármacos. También se describen reactivos de enlace, anticuerpos funcionalizados, composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones. (Resumen).

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. 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 1 (NC2022/0012643 del 05 de septiembre de 2022) refiere a: “Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (I) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                      | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | D2                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un conjugado de IL–15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1,                                                                                                                                | Conjugados de IL-15<br><br>(Pág. 39-40, párr. [0073])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Conjugados de compuesto orgánico hidrófobo, de alto peso molecular o cargado con inmunoglobulinas<br>(Pág. 1, lín. 8-11) |
| en donde al menos un residuo de aminoácido en el conjugado de IL–15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (I)<br> | modificados en una posición de aminoácido<br>(Pág. 39-40, párr. [0073])<br>procedimientos estándar antes de pegar el producto de IL-2 de forma específica mediante química clic sin cobre mediada por DBCO<br>(Pág. 116-117, párr. [0375])<br><br>En algunas realizaciones, el enlazador o una fracción de conjugación unida mediante un triazol.<br>(Pág. 71, párr. [0196]) | <br><br>(Pág. 99, lín. 5)           |

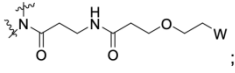
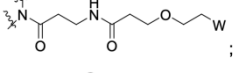
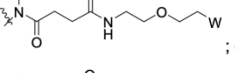
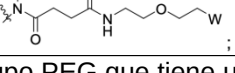
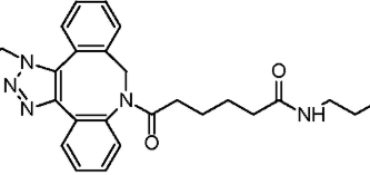
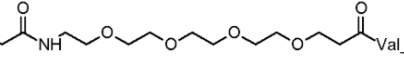
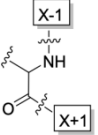
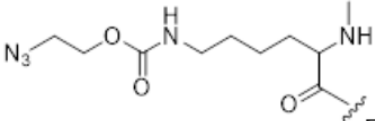
<sup>1</sup> <https://patentimages.storage.googleapis.com/77/da/30/f43127f7770f65/WO2019028419A1.pdf>

<sup>2</sup> <https://patentimages.storage.googleapis.com/65/7b/59/3b7ee9f64cb69d/WO2014202775A1.pdf>



Oficio N° 8394 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001050

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>en donde:</p> <p>Z es CH<sub>2</sub> e Y es  ;</p> <p>Y es CH<sub>2</sub> y Z es  ;</p> <p>Z es CH<sub>2</sub> e Y es  ; o</p> <p>Y es CH<sub>2</sub> y Z es  ;</p> | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  <p>(Pág. 99, lín. 5)</p>                              |
| W es un grupo PEG que tiene un peso molecular seleccionado de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa y 60 kDa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | para unir fracciones mPEG PEG de 5 kDa y 30 kDa (Pág. 118, párr. [0380])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  <p>Enlazador con espaciador PEG (Pág. 99, lín. 5)</p> |
| X tiene la estructura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | covalentes estables a la AzK (N6-azidoetoxi-L-lisina). (Pág. 116-117, párr. [0375])<br>                                                                                                                                                                                                                                                                  | ---                                                                                                                                       |
| la posición de la estructura de la Fórmula (I) en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-15 se selecciona de S18, L25, E46, E53, N77 y S83                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | En algunos casos, la fracción conjugante está unida a un residuo de aminoácido seleccionado de una posición de aminoácido Y31, K32, N33, P34, K35, T37, R38, T41, F42, K43, F44, Y45, P47, K48, Q57, E60, E61, E62, L63, K64, P65, E68, V69, N71, L72, Q74, S75, K76, N77, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, E110, T111 o A112, en la que la numeración de los residuos de aminoácidos corresponde a SEQ ID NO: 1 (Pág. 28, párr. [0036]) | ---                                                                                                                                       |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga conjugados de IL-15, correspondiente a la SEQ ID NO: 1 de la presente solicitud, modificados en una posición de aminoácido específica mediante incorporación de un aminoácido no natural y posterior pegilación sitio-específica mediante química click sin cobre mediada por dibencilciclooctina (DBCO), con el fin de modular su interacción con el receptor IL-15Rα y mejorar su perfil inmunológico y farmacocinético (párr. [0073], [0196]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el producto divulgado en D1 consiste en especificar parte del enlazador comprendido entre la sección desde DBCO hasta la unión del PEG y la selección concreta de las posiciones S18, L25, E46, E53, N77 o S83 en IL-15.

No hay evidencia de que el especificar parte del enlazador comprendido entre la sección desde DBCO hasta la unión del PEG, así como la selección concreta de las posiciones S18, L25, E46, E53, N77 o S83 en IL-15, proporcione un producto con un efecto técnico diferente o superior al ya logrado por el objeto de D1. Este documento demuestra que la modificación de interleucinas, incluyendo IL-15, mediante incorporación de un aminoácido no natural (AzK) y conjugación con un grupo DBCO-PEG, da lugar a conjugados funcionales con propiedades inmunológicas mejoradas. En particular, D1



Oficio N° 8394 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001050

muestra que tales conjugados permiten reducir la afinidad por el receptor IL-2R $\alpha$  sin comprometer la señalización a través del receptor  $\beta\gamma$ , lo cual se traduce en un perfil funcional más seguro y dirigido. Este efecto está respaldado por los datos cinéticos y funcionales incluidos en las Tablas 2A y 2B (Pág. 118, párr. [0380]), así como en los ensayos descritos en el Ejemplo 2 (Pág. 116-117, párr. [0375]), donde se demuestra que variantes como P65\_5kD, P65\_30kD, E62\_30kD y E62\_5kD presentan afinidad reducida por IL-2R $\alpha$  pero mantienen actividad sobre IL-2R $\beta$ .

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado de IL-15 conocido en D1 con el fin de mantener su funcionalidad inmunomoduladora y estabilidad, proporcionando otro conjugado alternativo?

Sin embargo, el incluir un enlazador estructuralmente definido entre la sección DBCO y el grupo PEG, ya está divulgado en D2, que se refiere a reactivos de enlace funcionalizados con DBCO, incluyendo aquellos que comprenden espaciadores de tipo PEG de distintas longitudes. D2 enseña que tales enlazadores pueden ser usados en reacciones de conjugación con biomoléculas grandes, proporcionando una unión covalente estable y eficiente (Pág. 99, lín. 5), sin que se atribuya a la estructura química del enlazador un efecto técnico inesperado o singular respecto a su uso en conjugados biológicos.

Adicionalmente, la selección concreta de las posiciones S18, L25, E46, E53, N77 o S83 como sitios de incorporación del aminoácido no natural en IL-15 tampoco aporta un efecto técnico sorpresivo. Es de conocimiento general que ciertas posiciones, como N77, ya habían sido objeto de sustitución racional (por ejemplo, N77A) para mejorar la estabilidad frente a la desamidación en IL-15 recombinante, sin que estas modificaciones afectaran negativamente la actividad biológica<sup>3</sup>.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un enlazador tipo DBCO-PEG estructurado como el divulgado en D2, así como a seleccionar posiciones funcionalmente tolerantes y conocidas como N77 o E53 en el producto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona composiciones farmacéuticas que comprenden los conjugados de citocinas y que incluyen uno o más materiales portadores seleccionados según su compatibilidad con la composición descrita en este documento y las propiedades del perfil de liberación de la forma farmacéutica deseada (Pág. 106, párr. [0324]).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 3 a 21 y 25 no mencionan una característica que junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al conjugado de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de 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 2 (NC2022/0012643 del 05 de septiembre de 2022) refiere a: *“Un conjugado de IL-15 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, en donde al menos un residuo de*

<sup>3</sup> Nellis, D. F., Michener, M. L., Kim, J. H., Marquette, C. A., Shao, W., Pollock, J., & Welgus, H. G. (2011). Characterization of rhIL-15 deamidation and its practical elimination through substitution of asparagine 77. *Biotechnology Progress*. Recuperado de <https://doi.org/10.1002/btpr.492>

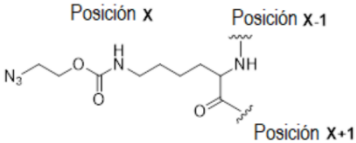
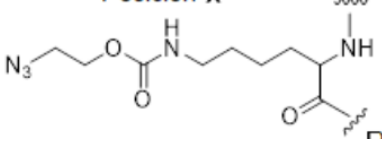
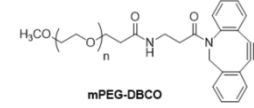
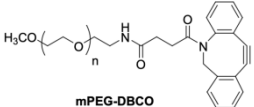
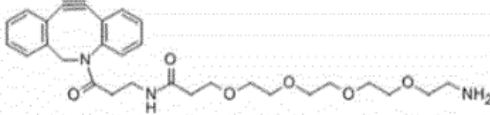
Oficio N° 8394 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001050

aminoácido en el conjugado de IL-15 está reemplazado por la estructura de la fórmula (I) (...). Dicha SEQ ID NO: 3, corresponde a la forma madura de IL-15 con una metionina adicional en el extremo N-terminal. Esta variante es una consecuencia común de los sistemas de expresión recombinante, como *E. coli*, y no difiere funcional ni estructuralmente de la secuencia de la SEQ ID NO: 1. El documento D1 contempla explícitamente la producción recombinante de polipéptidos de citocinas, incluidos interleucinas como IL-15; además enseña que estos pueden generarse en sistemas celulares o acelulares (Pág. 91-92), lo cual comúnmente da lugar a productos con metionina N-terminal adicional (Met-IL-15).

Además, D1 señala que los aminoácidos incorporados no son lisinas modificadas postraduccionalmente (Pág. 47, párr. [0103]) y que los polipéptidos pueden incluir una fracción conjugadora unida al sitio de mutación, sin restringir si se trata de la secuencia canónica o variantes como Met-IL-15. En este contexto, la inclusión de una metionina inicial representa una modificación estándar y esperada, sin efecto técnico adicional ni demostrado en la solicitud. Por tanto, la diferencia entre SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 3 no proporciona una solución técnica inesperada, y una persona versada en la materia, al implementar el sistema recombinante enseñado en D1, llegaría naturalmente a la secuencia de SEQ ID NO: 3, lo cual hace que la reivindicación 2 también carezca de 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 26 (NC2022/0012643 del 05 de septiembre de 2022) refiere a: “Un método de preparación de un conjugado de IL-15, que comprende: hacer reaccionar un polipéptido de IL-15 que comprende un aminoácido no natural de la fórmula (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                        | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método de preparación de un conjugado de IL-15, que comprende:                                                                                                                                                 | Realización de conjugados de IL-2                                                                                                                                                                                                                                                 |
| hacer reaccionar un polipéptido de IL-15 que comprende un aminoácido no natural de la<br><br>fórmula                           | (Pág. 116, párr. [0374]-[0375])<br>covalentes estables a la AzK - N6-azidoetoxi-L-lisina<br>(Pág. 116-117, párr. [0375])<br>                                                                  |
| con un mPEG-DBCO de la fórmula<br><br>o<br> | procedimientos estándar antes de pegar el producto de IL-2 de forma específica mediante química clic sin cobre mediada por DBCO para unir fracciones mPEG<br>(Pág. 116-117, párr. [0375])<br> |
| comprende un PEG que tiene un peso molecular de 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45kDa o 50 kDa                                                                                     | para unir fracciones mPEG<br>(Pág. 116-117, párr. [0375])<br>PEG de 5 kDa y 30 kDa<br>(Pág. 118, párr. [0380])                                                                                                                                                                    |



Oficio N° 8394 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001050

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| X en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-15 es seleccionado de S18, L25, E46, E53, N77 y S83, en referencia a las posiciones de aminoácido dentro de la SEQ ID NO: 1, o la posición X en la secuencia de aminoácidos del conjugado de IL-15 es seleccionado de S19, L26, E47, N78 y S84 en referencia a las posiciones de aminoácido dentro de la SEQ ID NO: 3. | En algunos casos, la fracción conjugante está unida a un residuo de aminoácido seleccionado de una posición de aminoácido Y31, K32, N33, P34, K35, T37, R38, T41, F42, K43, F44, Y45, P47, K48, Q57, E60, E61, E62, L63, K64, P65, E68, V69, N71, L72, Q74, S75, K76, N77, M104, C105, E106, Y107, A108, D109, E110, T111 o A112, en la que la numeración de los residuos de aminoácidos corresponde a SEQ ID NO: 1 (Pág. 28, párr. [0036]) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 26, ya que divulga un método de preparación de un conjugado de citocinas, específicamente de IL-2, mediante la incorporación de un aminoácido no natural del tipo AzK (N6-azidoetoxi-L-lisina) y posterior conjugación sitio-específica con un enlazador mPEG–DBCO mediante química click sin cobre (SPAAC), con el fin de unir fracciones poliméricas (PEG) de manera estable y funcional (Pág. 116-117, párrs. [0374]–[0375],). Este procedimiento permite modificar proteínas en posiciones específicas para optimizar su interacción con los receptores y mejorar su perfil inmunológico o farmacocinético.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 26 y el método divulgado en D1 consiste en seleccionar IL-15 como la citocina a modificar, en lugar de IL-2, y seleccionar específicamente posiciones específicas para la incorporación del aminoácido no natural (S18, L25, E46, E53, N77 o S83 para SEQ ID NO: 1; S19, L26, E47, N78 o S84 para SEQ ID NO: 3), así como un enlazador mPEG–DBCO de fórmula definida y pesos moleculares de entre 5 kDa y 50 kDa.

No hay evidencia de que seleccionar IL-15 como la citocina objetivo, ni la especificidad en las posiciones seleccionadas para la sustitución, proporcione un método con un efecto técnico diferente o superior al ya logrado mediante el método divulgado en D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método, conocido en D1 para proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el seleccionar IL-15 como la citocina objetivo, ya está divulgado por el mismo documento D1, que enseña que la metodología descrita para IL-2 —incorporación de AzK, pegilación mediante DBCO, selección de pesos moleculares definidos de PEG (5 kDa y 30 kDa)— es aplicable a otras citocinas, y menciona expresamente IL-15 entre las moléculas que pueden ser modificadas mediante los mismos procedimientos (Pág. 39-40, párr. [0073], pág. 71, [0196]). Además, el documento contempla que los polipéptidos de citocinas pueden ser producidos recombinantemente, lo cual da lugar comúnmente a secuencias con metionina N-terminal (SEQ ID NO: 3), sin que dicha modificación introduzca un efecto técnico inesperado (Pág. 91 y 92).

De igual manera, es de conocimiento general que ciertas posiciones, ya habían sido objeto de sustitución racional (por ejemplo, N77A) para mejorar la estabilidad frente a la desamidación en IL-15 recombinante, sin que estas modificaciones afectaran negativamente la actividad biológica<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> Nellis, D. F., Michener, M. L., Kim, J. H., Marquette, C. A., Shao, W., Pollock, J., & Welgus, H. G. (2011). Characterization of rhIL-15 deamidation and its practical elimination through substitution of asparagine 77. *Biotechnology Progress*. Recuperado de <https://doi.org/10.1002/btpr.492>

Oficio N° 8394 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001050

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a seleccionar IL-15 como la citocina objetivo usando el mismo método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 26. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 27 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 26, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

**8. Conclusión**

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

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2019028419 | 1 a 27                     | Nivel inventivo      |
| D2   | WO2014202775 | 1 a 21 y 25                | 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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

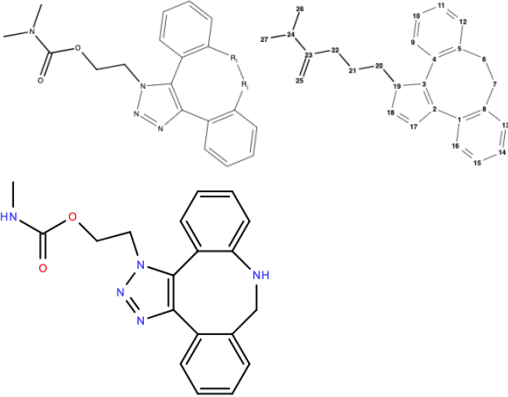


Oficio N° 8394 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001050

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                            |         |                                            |   |           |   |                                        |              |        |   |
|------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------|---|-----------|---|----------------------------------------|--------------|--------|---|
| Solicitud No.                                              |         | Examen de patentabilidad                   |   |           |   |                                        |              |        |   |
| NC2022/0001050                                             |         | 1°                                         | X | 2°        |   | 3°                                     |              | Revoca |   |
| Solicitud Internacional No.                                |         | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) |   |           |   |                                        |              |        |   |
| PCT/US2020/047389                                          |         | 21/08/2020                                 |   |           |   |                                        |              |        |   |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO) |         |                                            |   | Prioridad |   |                                        | Presentación |        |   |
| 23/08/2019                                                 |         |                                            |   |           |   |                                        |              |        |   |
| Solicitante                                                |         |                                            |   |           |   |                                        |              |        |   |
| SYNTHORX, INC.                                             |         |                                            |   |           |   |                                        |              |        |   |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:        |         |                                            |   |           |   |                                        |              |        |   |
| Art. 14                                                    | 22 a 24 | Art. 15                                    | - | Art. 20   | - | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |              |        | - |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda         | 1 a 21 y 25 a 27                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Palabras clave utilizadas                   | <div></div> <div>S (IL-15 OR "Interleukin 15") AND PEG-DBCO<br/>S DIBENZYCYCLOOCTYL AND CONJUGATE? AND (IL-15 OR<br/>"INTERLEUKIN 1<br/>and conjugate and (aminoacid or amino acid)<br/>IL-15 CONJUGATES amino acid replacement</div> |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda | CIP: A61K 47/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                                                             |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                   | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |
| SIPI                                                                                                                | -                                                                     | -                                               | -                                      | -                                                                           | -                                             |
| ISA                                                                                                                 | WO2017112528                                                          | 29/06/2017                                      | -                                      | -                                                                           | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2015153753                                                          | 08/10/2015                                      | -                                      | -                                                                           | A                                             |
|                                                                                                                     | Gupta, V., et al <sup>(2)</sup>                                       | 29/11/2018                                      | -                                      | -                                                                           | A                                             |
| JPO                                                                                                                 | VanBrunt, M. P., et al. <sup>(3)</sup>                                | 02/09/2015                                      | -                                      | -                                                                           | A                                             |
| USPTO Patbase                                                                                                       | WO2019028425                                                          | 07/02/2019                                      | -                                      | -                                                                           | A                                             |
| Patbase                                                                                                             | WO2017049286                                                          | 23/03/2017                                      | -                                      | -                                                                           | A                                             |
| Orbit                                                                                                               | WO2019028419                                                          | 07/02/2019                                      | 1 a 27                                 | Pág. 39-40, párr. [0073]; Pág. 28, párr. [0036]; Pág. 116-117, párr. [0375] | Y                                             |
| STNext                                                                                                              | WO2014202775                                                          | 24/12/2014                                      | 1 a 21 y 25                            | Pág. 1, lín. 8-11; Pág. 99, lín. 5                                          | Y                                             |



Oficio N° 8394 de 29 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001050

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |   |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | US201615214331                             | 17/11/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | US20150165064                              | 18/06/2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | US20190169601                              | 06/06/2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | US20150346195                              | 03/12/2015                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
| Google Académico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nellis, D. F., <i>et al</i> <sup>(1)</sup> | 19/10/2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Liu, L., <i>et al.</i> <sup>(4)</sup>      | 05/12/2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | T |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Lelieveldt, L. P. W. M. <sup>(5)</sup>     | 08/05/2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - | - | A |
| <div>(<sup>1</sup>) Cita completa literatura no patente (LNP)</div> <div>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.</div> <div>O</div> <div>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                            | <div>(1) Nellis, D. F., Michener, M. L., Kim, J. H., Marquette, C. A., Shao, W., Pollock, J., &amp; Welgus, H. G. (2011). Characterization of rhIL-15 deamidation and its practical elimination through substitution of asparagine 77. <i>Biotechnology Progress</i>. Recuperado de <a href="https://doi.org/10.1002/btpr.492">https://doi.org/10.1002/btpr.492</a></div> <div>(2) Gupta, V., Bhavanasi, S., Quadir, M., Singh, K., Ghosh, G., Vasamreddy, K., Ghosh, A., Siahaan, T. J., Banerjee, S., &amp; Banerjee, S. K. (2018). Protein PEGylation for cancer therapy: bench to bedside. <i>Journal of Cell Communication and Signaling</i>, 13(3), 319–330. Recuperado de <a href="https://doi.org/10.1007/s12079-018-0492-0">https://doi.org/10.1007/s12079-018-0492-0</a></div> <div>(3) VanBrunt, M. P., Shaneebeck, K., Caldwell, Z., Johnson, J., Thompson, P., Martin, T., Dong, H., Li, G., Xu, H., D'Hooge, F., Masterson, L., Bariola, P., Tiberghien, A., Ezeadi, E., Williams, D. G., Hartley, J. A., Howard, P. W., Grabstein, K. H., Bowen, M. A., &amp; Marelli, M. (2015). Genetically encoded azide containing amino acid in mammalian cells enables site-specific antibody–drug conjugates using click cycloaddition chemistry. <i>Bioconjugate Chemistry</i>, 26(11), 2249–2260. Recuperado de <a href="https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00359">https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5b00359</a></div> <div>(4) Liu, L., He, H., &amp; Liu, J. (2019). Advances on Non-Genetic Cell Membrane Engineering for Biomedical Applications. <i>Polymers</i>, 11(12), 2017. <a href="https://doi.org/10.3390/polym11122017">https://doi.org/10.3390/polym11122017</a></div> <div>(5) Lelieveldt, L. P. W. M. (2019). <i>Chemical Strategies for Antigen-Selective Targeting of Autoreactive B Cells</i> [Tesis doctoral, Radboud Universiteit Nijmegen]. Radboud Repository. Recuperado de <a href="https://hdl.handle.net/2066/202990">https://hdl.handle.net/2066/202990</a></div> |   |   |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                            | <div>(<sup>2</sup>) Categorías de documentos citados</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |   |   |
| <div>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</div> <div>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</div> <div>“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.</div> <div>“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.</div> <div>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</div> |                                            | <div>“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.</div> <div>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</div> <div>“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.</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |   |   |
| Fecha del reporte de búsqueda: 11/05/2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |   |   |