

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente No. **NC2022/0001210**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“CONJUGADOS DE IL-2 QUE COMPRENDEN UN POLIPÉPTIDO DE IL-2 QUE COMPRENDE AL MENOS UN RESIDUO DE AMINOÁCIDO QUE TIENE LA ESTRUCTURA DE LA FÓRMULA (I), MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN”**. (Nuevo título).

Solicitante: **SYNTHORX, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 17820** notificado el 15 de octubre de 2025, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título de la solicitud

Se modifica el título de la presente invención de la siguiente manera:
“CONJUGADOS DE IL-2 QUE COMPRENDEN UN POLIPÉPTIDO DE IL-2 QUE COMPRENDE AL MENOS UN RESIDUO DE AMINOÁCIDO QUE TIENE LA ESTRUCTURA DE LA FÓRMULA (I), MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN”. Lo anterior, teniendo en cuenta que se presenta un nuevo pliego reivindicatorio junto con esta respuesta en donde las reivindicaciones se refieren a polipéptidos IL-2 que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4, y las nuevas reivindicaciones 37 y 38 recitan SEQ ID NO: 80. Estas secuencias son (i) secuencias ejemplares de polipéptidos IL-2 en las que al menos un residuo de aminoácido se sustituye por la estructura de la Fórmula (I) o (ii) secuencias ejemplares de polipéptidos IL-2 que comprenden al menos un residuo de aminoácido con la estructura de la Fórmula (I).

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el Examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por treinta y ocho (38) reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

El examinador alega que las reivindicaciones 37-39 carecen de fundamento en la descripción porque estas composiciones no se ejemplifican en la descripción. Sin aceptar el rechazo y con el único fin de acelerar la concesión, se eliminan las reivindicaciones 37-39.

El examinador también alega que las reivindicaciones 40-42 carecen de fundamento en la descripción, ya que estas composiciones no se ejemplifican en la descripción. Sin aceptar el rechazo y con el único fin de acelerar la concesión, se eliminan las reivindicaciones 40-42.

Estas modificaciones no amplían el objeto inicialmente solicitado y se encuentran debidamente soportadas en la descripción, así como en las reivindicaciones, según se allegaron inicialmente.

2. Pago por Nuevo Examen de Patentabilidad, por Modificación de Solicitud en Trámite y por Reivindicaciones Adicionales

Teniendo en cuenta lo mencionado en el literal d), de la sección 1.2.2.5.1., del Título X de la Circular Única, así como las modificaciones introducidas a las reivindicaciones en esta oportunidad, se presenta junto con este escrito, copia del recibo de la tasa por un nuevo examen de patentabilidad.

Se solicita atentamente tener en cuenta estos pagos y llevar a cabo un nuevo examen de patentabilidad.

3. Sobre el Nivel Inventivo

El Examinador considera que las anteriores reivindicaciones 1 a 43 carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos CA3086842 (D2) y WO2019/028425 (D3).

Con el único fin de acelerar la concesión, se han eliminado las posiciones E99 y E100 de las reivindicaciones 1 y 2, respectivamente. Ninguna de las variantes de IL-2 descritas en D2 incluye la unión de un resto PEG en ninguna de las posiciones de

aminoácidos mencionadas en las presentes reivindicaciones. En la medida en que D2 incluye ejemplos de polipéptidos de IL-2 que tienen un aminoácido modificado en la posición H16, L19, D20, N88 o N119, ninguna de estas posiciones está modificada por *pegilación*, a diferencia de *la glicosilación* (véase D2 en las tablas 1-5). Por lo tanto, un experto en la materia que viera D2 no habría tenido motivos para seleccionar ninguna de las posiciones K9, H16, L19, D20, N26, N88 y N119, tal y como se establece en SEQ ID NO: 4, o K8, H15, L18, D19, N25, N87 y N118, tal y como se establece en SEQ ID NO: 3, para modificación que incluye la conjugación *con PEG a través de un tipo específico de enlazador*, y mucho menos en la forma de la estructura de la Fórmula (I), tal y como se recoge en las presentes reivindicaciones.

Además, ninguna de las variantes de IL-2 pegiladas descritas en D2 incluye variantes de IL-2 en las que el peso molecular del grupo PEG sea de 50 kDa. En cambio, las variantes de IL-2 de D2 tienen grupos PEG de aproximadamente 20, 30 o 40 kDa (tablas 13-15). Un experto en la materia que viera D2 no habría tenido motivos para seleccionar específicamente un grupo PEG con un peso molecular de 50 kDa, y mucho menos para modificarlo en cualquiera de las posiciones descritas en las presentes reivindicaciones.

Además, existen diferencias estructurales entre la fórmula (I) de las presentes reivindicaciones y sus variaciones, y las estructuras descritas en D2, concretamente el grupo de conexión al grupo azido o triazolilo. En particular, todas las estructuras descritas en D2 incluyen un anillo fenilo unido al grupo azido o triazolilo, una característica estructural que no se encuentra en la fórmula (I) de las presentes reivindicaciones y que es incompatible con ella. D2 no ofrece ninguna orientación que hubiera llevado a un experto en la materia a eliminar este grupo fenilo de las estructuras descritas en él.

El examinador reconoce que la estructura del grupo de conexión al anillo triazol en D2 difiere del grupo de conexión -CH₂- en las presentes reivindicaciones. El examinador alega que la inclusión de -CH₂- unido al azida se divulga en D3 como AzK, y que habría sido obvio incluir dicho grupo en los conjugados de D2. Observamos que existen muchas combinaciones diferentes de reacciones de clic azida-alquino. Incluso si las divulgaciones de D2 y D3 se combinaran como sugiere el examinador, lo que el solicitante no admite, un experto en la materia que viera las divulgaciones combinadas no habría tenido motivos para sustituir uno de los residuos de aminoácidos recitados en el polipéptido IL-2 por la estructura específica de la fórmula (I) recitada en las presentes reivindicaciones, que incluye un PEG con un peso molecular de aproximadamente 50 kDa.

La presente solicitud demuestra que los conjugados de IL-2 que comprenden una combinación particular de características tal y como se recoge en las presentes reivindicaciones (incluyendo, por ejemplo, la estructura de la Fórmula(I) en la posición correspondiente a K9, H16, L19, D20, N26, N88 o N119 en referencia a SEQ ID NO: 4 y un PEG con un peso molecular de 50 kDa) tienen ciertos efectos técnicos que no se podían predecir a partir de las divulgaciones de D2 y/o D3. Por ejemplo, la presente solicitud demuestra que los conjugados IL-2 ejemplares comprendidos en las presentes reivindicaciones tienen la capacidad selectiva de activar las células Treg CD25+ (véase el ejemplo 1, tabla 3). Las presentes reivindicaciones recitan estas posiciones específicas para SEQ ID NO: 4, y las posiciones correspondientes K8, H15, L18, D19, N25, N87 o N118 para SEQ ID NO: 3 (nótese que la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 difiere de la de SEQ ID NO: 4 en una única delección de aminoácidos en el extremo N-terminal). Los estudios comparativos que utilizan una variante ejemplar H16_50kDa, una variante que tiene un grupo PEG de aproximadamente 50 kDa, y variantes que tienen un grupo PEG de aproximadamente 30 kDa demuestran que el PEG de mayor peso molecular en H16 en el conjugado IL-2 no solo promueve concentraciones más altas y/o más persistentes de la variante IL-2 en plasma, sino que también promueve inesperadamente más células Treg en plasma y activa selectivamente las células Treg en un grado mayor.

La figura 14 muestra gráficos de la concentración plasmática en monos cynomolgus tras la administración de la variante H16_30kDa (dosis de 0,12 mg/kg; trazo inferior, cuadrados) y la H16_50kDa (dosis de 0,2 mg/kg; trazo superior, triángulos) (véase *también* el párrafo [0520]). Los datos muestran concentraciones plasmáticas sustancialmente más altas de la variante H16_50kDa en comparación con la variante H16_30kDa hasta al menos 175 horas después de la administración de los conjugados de IL-2. Por lo tanto, la variante H16_50kDa, que tiene un PEG de mayor peso molecular, promueve concentraciones más altas y/o más duraderas de la variante de IL-2 en plasma.

La figura 15 muestra gráficos del porcentaje de células Treg en singletos frente al tiempo tras la dosis en el plasma de monos cynomolgus tras la administración de la variante H16_30kDa (dosis de 0,12 mg/kg; trazo central), la variante H16_50kDa (dosis de 0,2 mg/kg; traza superior) y el vehículo (traza inferior, cuadrados) (véase *también* el párrafo [0520]). Los datos muestran niveles significativamente más altos de células Treg en plasma tras la administración de la variante H16_50kDa en comparación con la variante H16_30kDa, y los niveles altos persistieron durante más tiempo tras la administración de la variante H16_50kDa. Por lo tanto, la variante

H16_50kDa, que tiene un PEG de mayor peso molecular, promueve niveles más altos de células Treg y/o una mayor persistencia de las células Treg en el plasma.

La identidad y la cantidad de la proporción de la población de células Treg y la población de células T CD8+ dentro de la población total de células sanguíneas (singlets) en monos cynomolgus tras la administración de los conjugados de IL-2 N88_30kD, H16_30kD, H16_50kD y L19_30kD se muestran en las figuras 11 y 12, respectivamente. En comparación con las otras variantes probadas, la administración de la variante H16_50kD da lugar a una mayor cantidad de células Treg CD4 que persisten durante más tiempo después de la dosis (figura 11). Por el contrario, todas las variantes probadas tienen un efecto similar sobre las células CD8+ (figura 12). Los datos demuestran que la variante H16_50kDa, que tiene un PEG de mayor peso molecular, promueve la activación selectiva de las células Treg en mayor medida que las variantes que tienen un PEG de menor peso molecular.

La tabla 11 enumera las constantes de unión del polipéptido IL-2 nativo y la variante H16_50kDa a las formas alfa y beta del receptor IL-2. El polipéptido IL-2 se unió a las formas alfa de los receptores humanos, de ratón y de cynomolgus con afinidades similares de ~10 nM, mientras que la variante H16_50kDa mostró una afinidad por los receptores alfa que era ~3 veces más débil, de ~30 nM (véase el párrafo [0536]). El polipéptido IL-2 se unió al receptor beta humano y cynomolgus con una afinidad similar de ~300 nM, mientras que no se pudo detectar una unión significativa de la variante H16_50kDa a los receptores beta (véase el párrafo [0536]). Por lo tanto, la variante H16_50kDa redujo significativamente o eliminó la afinidad del receptor beta, en comparación con la del polipéptido IL-2 nativo.

En conjunto, los datos demuestran que los conjugados de IL-2 descritos en las presentes reivindicaciones promueven concentraciones más altas y/o más persistentes de la variante de IL-2 en plasma, en comparación con los conjugados de IL-2 sin las características descritas en las presentes reivindicaciones. Más importante aún, los datos también demuestran que los conjugados de IL-2 descritos en las presentes reivindicaciones promueven un mayor número de células Treg en plasma y/o activan selectivamente las células Treg en mayor medida en comparación con los conjugados de IL-2 sin las características descritas en las presentes reivindicaciones. Estos efectos técnicos no podían preverse a partir de las divulgaciones de D2 y D3, tomadas por separado o en combinación.

Por lo tanto, se establece que la descripción cumple con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

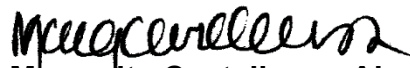
4. Conclusión

En vista de las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por treinta y ocho (38) reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de nuevo examen de patentabilidad.
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/mgm
P5731



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

COMPROBANTE

Transacción Realizada en
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT 8001760892

APROBADA
\$ 1,837,000.00
Total Pagado



Escane y Verifica
este pago

Resumen del Pago

Usuario Pagador: 39779654
Correo Usuario Pagador : castellanos@castellanosyco.co
Descripción del Pago: SIPI
Dirección IP: 190.145.20.188
Fecha y Hora 08/01/2026
10:40:17-p.m.

Resumen Medios de Pago

Nro. Transacción ecoclect	No. Autorización/CUS	Medio de Pago	Valor Pagado
153763046	2070267561 APROBADA	BANCO ITAU	\$ 1,837,000.00