

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6977 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005915

Señor(a)  
ABLYNX NV

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“AGLUTINANTES DE TNF MEJORADOS”**  
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/077595.  
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 14 de noviembre de 2016.  
PRIORIDAD(ES): US, 62/254,375 12 de noviembre de 2015.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

### 1. Análisis de la Prioridad (Art. 9 Decisión 486)

Se acepta la reivindicación de prioridad para las reivindicaciones 1 a 4, 6 a 10, 12 a 42; pero parcialmente para las reivindicaciones 5 y 11, porque las secuencias SEQ ID NO: 61 a 68 mencionadas en dichas reivindicaciones, no están contenidas en la solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad. Para la búsqueda de las SEQ ID NO: 60 a 68, la fecha de determinación del estado de la técnica será la fecha de presentación de la solicitud internacional PCT/EP2016/077595, es decir, el 14 de noviembre de 2016.

### 2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 42 del radicado N° NC2018/0005915 del 08 de junio de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar medicamentos contra enfermedades del tracto digestivo.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos anti-TNF-alfa para el tratamiento de enfermedades del tracto digestivo.

### 3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal(d))

El objeto de las reivindicaciones 30 a 36 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclaman la forma de administración del tratamiento.

### 4. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de la reivindicación 27 a 29 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, considerando que, aunque tiene como preámbulo una composición, se caracteriza mencionando “para uso como medicamento”, “para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno del tracto digestivo” o “para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, mucositis, estomatitis aftosa, enfermedad celíaca, traumatismo en el tracto digestivo o cáncer en el tracto digestivo.”

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6977 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005915

## 5. De la solicitud de patente

### 5.1. Título

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0005915 el 08 de junio de 2018, tituló la invención como: *“AGLUTINANTES DE TNF MEJORADOS”*. Este título no refleja de forma clara el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: *“POLIPEPTIDOS ANTI-TNF DE DOMINIO ÚNICO DE IMMUNOGLOBULINA Y EXTENSIÓN C-TERMINAL CON SUSTITUCIONES”*.

### 5.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 1, 7 y 34 no son claras, toda vez que incluyen el término “preferiblemente” para caracterizar la materia reclamada, dicho término es impreciso y no limitativo, por lo tanto, no permite definir el alcance de la invención. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes.

La reivindicación 1 no es clara ni concisa, toda vez que reclama “Un grado de identidad de la secuencia como la de la SEQ ID NO: 1 (en la que cualquier extensión C-terminal que puede estar presente, así como las CDR no se tienen en cuenta para determinar el grado de identidad de la secuencia) de al menos 85%, preferiblemente de al menos 90%, más preferiblemente de al menos 95%; o (...). Considerando que es amplio el número de diferentes opciones de secuencias que cumplan con dichos parámetros de identidad y cambios en números de aminoácidos y que no todas fueron desarrolladas por el solicitante, se le sugiere restringir a un número razonable de opciones de acuerdo a lo desarrollado y sustentado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 8 a 10 no son claras ni concisas toda vez que presentan las expresiones: “Un compuesto que comprende al menos un ISVD”, “El compuesto que comprende al menos dos ISVD” “en el que dichos al menos dos ISVD pueden ser iguales o diferentes”. La expresión “al menos” es imprecisa y no permite diferenciar la invención con respecto al estado de la técnica. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes, considerando el capítulo descriptivo.

La reivindicación 17 no es clara, porque caracteriza el compuesto mencionando: “en el que dicho residuo de unión a proteína de suero es un polipéptido no basado en anticuerpo”. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes.

La reivindicación 19 no es clara, porque caracteriza el compuesto mencionando “en el que dichos ISVD están directamente relacionados entre sí o están unidos a través de un enlazador”

La reivindicación 20 no es clara ni concisa, toda vez que incluye el término “posiblemente” el cual es impreciso porque no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se le sugiere realizar las modificaciones pertinentes, considerando el sustento en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 22 no es clara ni concisa porque menciona un constructo o compuesto que comprende además uno o más grupos, residuos, o unidades de unión, opcionalmente unido a través de uno o más enlazadores peptídicos. La expresión



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

Oficio N° 6977 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005915

“uno o más grupos residuos, o unidades de unión, opcionalmente unido a través de uno o más enlazadores peptídicos” es imprecisa, porque genera un número amplio de posibilidades no exploradas por el solicitante, lo cual no permite definir el alcance de la invención. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes, considerando el capítulo descriptivo.

La reivindicación 23 no es concisa, toda vez que, se reclama una amplia variedad de opciones de constructo no exploradas por el solicitante. Se sugiere restringir a un número razonable de opciones sustentadas en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 26 no es clara ni concisa porque incluye los términos imprecisos y no limitativos “al menos” y “opcionalmente”. Dichas términos no permiten definir el alcance de la invención. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes, considerando el sustento en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 39 no es clara, toda vez que, no caracteriza la secuencia específica del ácido nucleico. Se sugiere mencionar la SEQ ID NO del ácido nucleico, considerando el sustento en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 41 no es clara porque se reclama “una célula huésped o huésped”. Se sugiere modificar por línea celular.

### **5.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (f))**

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), toda vez que, hay un amplio número de posibles secuencias que tienen al menos 80%, 90%, 95% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1 o de no más de 7, tal como no más de 5, preferiblemente no más de 3, tales como solo 3, 2 o 1 “diferencias de aminoácidos, todas no desarrolladas por el solicitante”. Se le sugiere restringir la materia reclamada a un número razonable de opciones, de acuerdo a lo desarrollado en el capítulo descriptivo.

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), toda vez que, no se desarrollaron compuestos que comprendan más de un ISVD, “al menos dos ISVD”, “en el que dichos al menos dos ISVD pueden ser iguales o diferentes”, “posiblemente un tercer ISVD o posiblemente una albumina de suero que se une a ISVD están unidos a través de un enlazador”. Así como tampoco, se observa el desarrollo de “un constructo o compuesto que comprenda además uno o más grupos, residuos, o unidades de unión opcionalmente unido a través de uno o más enlazadores peptídicos”. Lo anterior, considerando que el solicitante reclama compuestos anti- TNF alfa con “al menos un ISVD, “al menos dos ISVD”.

### **6. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)**

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es anticuerpos contra el factor alfa de necrosis tumoral que presentan un dominio



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

Oficio N° 6977 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005915

variable único de inmunoglobulina (ISVD), que tiene: Un Dominio Variable Único de Inmunoglobulina (ISVD), que tiene: Una CDR1 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos GFTFSTADMG (SEQ ID NO: 5), una CDR2 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos RISGIDGTTY (SEQ ID NO: 6), Una CDR3 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos PRYADQWSAYDY (SEQ ID NO: 4); y tener: Un grado de identidad de la secuencia como la de la SEQ ID NO: 1 (en la que cualquier extensión C-terminal que puede estar presente así como las CDR no se tienen en cuenta para determinar el grado de identidad de la secuencia) de al menos 85%, preferiblemente de al menos 90%, más 20 preferiblemente de al menos 95% (...) y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2006/122786 (Abstract, Reivs. 1-111, SEQ ID NO: 125, Tabla I, nano-anticuerpo NC55TNF\_NC7 (PMP6C11)).

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1. Un Dominio Variable Único de Inmunoglobulina (ISVD), que tiene: una CDR1 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos GFTFSTADMG (SEQ ID NO: 5), una CDR2 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos RISGIDGTTY (SEQ ID NO: 6), una CDR3 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos PRYADQWSAYDY (SEQ ID NO: 4); y tiene: un grado de identidad con la secuencia SEQ ID NO: 1 de al menos 85%, preferiblemente de al menos 90%, más preferiblemente de al menos 95%. El ISVD que consiste de la secuencia SEQ ID NO: 36-40, 41, 61-68, anticuerpos denominados: A016600021, A016600039, A016600038, A016600020, A016600016, A016600018, A016600019, A016600030, A016600015, A016600013, A016600040, A016600014, A016600046, A016600052 (49C-69C+100dL), caracterizado porque tiene una D en la posición 1 y una extensión C-terminal X(n), que es preferiblemente un residuo de alanina C-terminal, en el que dicho anticuerpo comprende además un residuo de unión a proteína de suero, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo, un ácido nucleico que codifica un ISVD, un vector de expresión que comprende un ácido nucleico, una línea celular que comprende el vector de expresión. (Reivindicaciones 2-26, 39 a 42).

Grupo inventivo 2. Un método para identificar un residuo de aminoácido que imparte estabilidad a un ISVD de la degradación gástrica que comprende los pasos de: a) Degradar un ISVD por una o más proteasas en fragmentos. b) Analizar los fragmentos de la etapa a) mediante un medio adecuado tal como, por ejemplo, LC-MS; identificando de ese modo los residuos de aminoácidos que imparten estabilidad de un ISVD a la degradación gástrica. c) Mutar los residuos de aminoácidos que imparten estabilidad de un ISVD a la degradación gástrica. d) Repetir los pasos a) y b) de la reivindicación 37; por lo que la ausencia de uno o más fragmentos indica una estabilidad mejorada del ISVD a la degradación gástrica. (Reivindicaciones 37 y 38).

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y



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

Oficio N° 6977 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005915

cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

**7. Determinación del Estado de la Técnica**

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de noviembre de 2015 que corresponde a la fecha de la solicitud de prioridad (para las reivindicaciones 1 a 42); y el 14 de noviembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación internacional (para las secuencias 61 a 68 de las reivindicaciones 5 y 11).

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   | WO2006/122786 | “Improved nanobodies™ against tumor necrosis factor-alpha”                                                                                    | 23 de noviembre de 2006 |
| D2   | WO2012175741  | “Techniques for predicting, detecting and reducing aspecific protein interference in assays involving immunoglobulin single variable domains” | 27 de diciembre de 2012 |

El documento D1<sup>1</sup> divulga nano-anticuerpos contra el factor alfa de necrosis tumoral TNF-alfa y polipéptidos que comprenden uno o más de dichos nano-anticuerpos. (Resumen).

El documento D2<sup>2</sup> divulga procedimientos para determinar donde un dominio único de inmunoglobulina puede presentar interferencia con una proteína pre-existente en el suero. Tales procedimientos pueden ser útiles para generar variantes mejoradas de anticuerpos que presenten una unión reducida a anticuerpos preexistentes. (Resumen).

**8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)**

**8.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)**

La reivindicación 1 consiste en: *“Un Dominio Variable Único de Inmunoglobulina (ISVD), que tiene: Una CDR1 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos GFTFSTADMG (SEQ ID NO: 5). Una CDR2 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos RISGIDGTTY (SEQ ID NO: 6). Una CDR3 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos PRYADQWSAYDY (SEQ ID NO: 4); y tener: (...)”* (Radicado N° NC2018/0005915 del 08 de junio de 2018).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

| Características esenciales                                      | D1                                                                                                     | D2                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un Dominio Variable Único de Inmunoglobulina (ISVD), que tiene: | Un dominio único de inmunoglobulina que se unen a TNF-alfa, preferiblemente Nano-anticuerpos (Resumen, | Un dominio único de inmunoglobulina (ISVD) que corresponde a un Nano-anticuerpo o un ISVD, que comprende una secuencia VH o |

<sup>1</sup><https://patents.google.com/patent/WO2006122786A2/en?q=WO2006122786>

<sup>2</sup> <https://patentimages.storage.googleapis.com/4c/24/71/6107074d1ae9db/WO2012175741A2.pdf>

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

Oficio N° 6977 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005915

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Reiv. 1, Pág. 6, línea 14 a 20), que comprenden:                                                                                                                                                                                                                                                | que deriva de una secuencia VH (Reivs. 1-4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Una CDR1 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos GFTFSTADMG (SEQ ID NO: 5).<br>Una CDR2 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos RISGIDGTTY (SEQ ID NO: 6).<br>Una CDR3 (según AbM) que es la secuencia de aminoácidos PRYADQWSAYDY (SEQ ID NO: 4);<br>y tener:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CDR1: GQTSSSTADMG<br>CDR2: RISGIDTTY<br>CDR3:<br>PRYADQWSAYDY (Tabla I, Nano-anticuerpo NC7 (PMP6C11)): SEQ ID NO: 125) *<br><br>*Secuencias de CDRs mencionadas en la Tabla I serán generalmente preferidas                                                                                    | No menciona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Un grado de identidad de la secuencia como la de la SEQ ID NO: 1 (en la que cualquier extensión C-terminal que puede estar presente, así como las CDR no se tienen en cuenta para determinar el grado de identidad de la secuencia) de al menos 85%, preferiblemente de al menos 90%, más preferiblemente de al menos 95%; o                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 80%, 90%, 95% o 99% de identidad con las CDRs mencionadas                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| De no más de 7, tal como no más de 5, preferiblemente no más de 3, tales como solo 3, 2 o 1 "diferencias de aminoácidos" (como se define aquí, y no teniendo en cuenta ninguna de las mutaciones enumeradas anteriormente en posición (es) 11, 89, 110 o 112 que pueden estar presentes y sin tener en cuenta ninguna extensión C-terminal que pueda estar presente) como la de la SEQ ID NO: 1 (en la que dichas diferencias de aminoácidos, si se encuentran presentes, pueden encontrarse en los marcos o las CDR, pero preferiblemente están presentes sólo en los marcos y no en las CDR); y opcionalmente tener:                                                                                                                                                                                                      | elegidos del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos que tienen 3, 2 o solo 1 diferencia (s) de aminoácidos" con las CDR mencionadas*<br><br>*secuencias de CDR mencionadas en la Tabla I serán generalmente preferidas. Tabla I: combinaciones preferidas de marco y secuencias de CDR |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Una extensión <b>C-terminal (X)<sub>n</sub></b> , en la que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo de aminoácido (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) ; en el cual: El residuo de aminoácido en la posición 11 se elige preferiblemente de L o V; y el residuo de aminoácido en la posición 89 preferiblemente se elige de T, V o L; y El residuo de aminoácido en la posición 110 se elige preferiblemente de T, K o Q; y El residuo de aminoácido en la posición 112 se elige preferiblemente de S, K o Q; tal que (i) la posición 89 es T; o (ii) la | No menciona                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Dominio único de inmunoglobulina que presenta un extremo C-terminal en la que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente de 1 o 2, como 1), y en la que cada X es un residuo de aminoácido (preferiblemente natural) que es elegidos independientemente (y preferiblemente elegidos independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I), con la condición de que X no sea cisteína; una proteína o polipéptido que contiene tal ISV (y preferiblemente tal Nanobody) en su extremo C-terminal (Reivs. 1-4) |

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6977 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005915

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| posición 89 es L y la posición 11 es V; o (iii) la posición 89 es L y la posición 110 es K o Q; o (iv) la posición 89 es L y la posición 112 es K o Q; o (v) la posición 89 es L y la posición 11 es V y la posición 110 es K o Q; o (vi) la posición 89 es L y la posición 11 es V y la posición 112 es K o Q; o (vii) la posición 11 es V y la posición 110 es K o Q; o (viii) la posición 11 es V y la posición 112 es K o Q. |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos con dominio único de inmunoglobulina que se unen a TNF-alfa, preferiblemente Nano-anticuerpos (Resumen, Reiv. 1, Pág. 6, línea 14 a 20) para el tratamiento de enfermedades asociadas con o mediadas por TNF-alfa (Pág. 2, línea 18 a 25), este documento también divulga la secuencia SEQ ID NO: 125 (Tabla I, Nano-anticuerpo NC7 (PMP6C11)): SEQ ID NO: 125). con la cual se observa un porcentaje de identidad del 90%. En consecuencia, se incluye como evidencia, el alineamiento de las secuencias SEQ ID NO:1 de la solicitud y la SEQ ID NO: 125 del documento D1.

|                                            |                                                            |                                                           |              |              |           |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------|--------------|-----------|
| Range 1: 1 to 121 <a href="#">Graphics</a> |                                                            | <a href="#">Next Match</a> <a href="#">Previous Match</a> |              |              |           |
| Score                                      | Expect                                                     | Method                                                    | Identities   | Positives    | Gaps      |
| 226 bits(576)                              | 2e-83                                                      | Compositional matrix adjust.                              | 109/121(90%) | 115/121(95%) | 0/121(0%) |
| Query 1                                    | EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCTASGFTFSTADMGVFRQAPGKGRFVSRISGIDGTTY  | 60                                                        |              |              |           |
|                                            | +VQLVESGGGLVQGGSLRLSCTASG T STADMGVFRQ PGKGRFV+RISGIDGTTY  |                                                           |              |              |           |
| Sbjct 1                                    | QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGQTSSTADMGVFRQPPGKGRFVARISGIDGTTY | 60                                                        |              |              |           |
| Query 61                                   | DEPVKGRFTISRDNAKNTLYLQMISLRPEDAVYYCRSPRYADQWSAYDYNQGTLVTVS | 120                                                       |              |              |           |
|                                            | DEPVKGRFTISRQ A+NT+YLQM+SL+PEDAVYYCRSPRYADQWSAYDYNQGTLVTVS |                                                           |              |              |           |
| Sbjct 61                                   | DEPVKGRFTISRDKAQTLYLQMSLKPEDAVYYCRSPRYADQWSAYDYNQGTLVTVS   | 120                                                       |              |              |           |
| Query 121                                  | S 121                                                      |                                                           |              |              |           |
|                                            | S                                                          |                                                           |              |              |           |
| Sbjct 121                                  | S 121                                                      |                                                           |              |              |           |

Figura.1. Alineamiento de SEQ ID NO: 1 de la solicitud (secuencia query) y la SEQ ID NO: 125 del documento D1 (secuencia subjct).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y anticuerpo anti-TNF alfa divulgado de D1 consiste en la extensión C-terminal X(n) en la que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo de aminoácido (preferiblemente de origen natural) que se elige independientemente, y preferiblemente se elige independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I) (...).

No hay efecto asociado a incluir una extensión C-terminal X(n) en los anticuerpos anti-TNF alfa, toda vez que no se evidencia afinidad por el antígeno TNF alfa de las diferentes variantes mejoradas de anticuerpos reclamados por el solicitante, así como no se observa el desarrollo de compuestos que comprendan más de un ISVD que pueden ser iguales o diferentes. Lo anterior, considerando el capítulo descriptivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la región C-terminal conocida en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?.

Sin embargo, el incluir una extensión C-terminal X(n) en la que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y

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

Oficio N° 6977 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005915

cada X es un residuo de aminoácido (preferiblemente de origen natural) para generar anticuerpos con unión reducida a anticuerpos preexistentes presentes en suero ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a procedimientos para determinar donde un dominio único de inmunoglobulina puede presentar interferencia con una proteína pre-existente en el suero (Resumen, Reivs. 1 a 6).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una extensión C-terminal X(n) en la que n es de 1 a 10, preferiblemente de 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5 (y preferiblemente 1 o 2, tal como 1); y cada X es un residuo de aminoácido (preferiblemente de origen natural) del documento D2 en el anticuerpo de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona ácidos nucleicos que codifican los nano-anticuerpos o polipéptidos, métodos para preparar los anticuerpos, células que expresan el anticuerpo y composiciones farmacéuticas que comprende las células con ácidos nucleicos que codifican anticuerpos anti-TNF alfa (Resumen, Pág. 2, línea 18 a 25).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 26, 39 a 42 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

**9. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo**

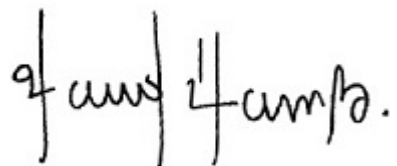
Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento     | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|---------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2006/122786 | 1 a 26, 39 a 42            | Nivel inventivo      |
| D2   | WO2012175741  | 1 a 26, 39 a 42            | 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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA

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

Oficio N° **6977** de **25 de julio de 2019**

Ref. Expediente N° NC2018/0005915

**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**



REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6977 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005915

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                     |                                                            |                                                 |                                        |                                                                                                                      |                        |                                        |              |                                    |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|--------------|------------------------------------|--|
| Solicitud No.                                                                                                       |                                                            | Examen de patentabilidad                        |                                        |                                                                                                                      |                        |                                        |              |                                    |  |
| NC2018/0005915                                                                                                      |                                                            | 1°                                              | X                                      | 2°                                                                                                                   |                        | 3°                                     |              | Revoca                             |  |
| Solicitud Internacional No.                                                                                         |                                                            | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)      |                                        |                                                                                                                      |                        |                                        |              |                                    |  |
| PCT/EP2016/077595                                                                                                   |                                                            | 14 de noviembre de 2016                         |                                        |                                                                                                                      |                        |                                        |              |                                    |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                          |                                                            |                                                 |                                        | Prioridad                                                                                                            |                        |                                        | Presentación |                                    |  |
| 12 de noviembre de 2015 (Reivindicaciones 1 a 4, 6 a 10, 12 a 42)                                                   |                                                            |                                                 |                                        | X                                                                                                                    |                        |                                        |              |                                    |  |
| 14 de noviembre de 2016 (SEQ ID NO: 61 a 68 de Reivindicación 5 y 11)                                               |                                                            |                                                 |                                        |                                                                                                                      |                        |                                        | X            |                                    |  |
| Solicitante                                                                                                         |                                                            |                                                 |                                        |                                                                                                                      |                        |                                        |              |                                    |  |
| ABLYNX NV                                                                                                           |                                                            |                                                 |                                        |                                                                                                                      |                        |                                        |              |                                    |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                 |                                                            |                                                 |                                        |                                                                                                                      |                        |                                        |              |                                    |  |
| Art. 14                                                                                                             | 27 a 29                                                    | Art. 15                                         | -                                      | Art. 20                                                                                                              | 30 a 36                | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |              | -                                  |  |
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                                                                                               |                                                            |                                                 |                                        |                                                                                                                      |                        |                                        |              |                                    |  |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda                                                                                 |                                                            |                                                 |                                        | 1 a 26, 39 a 42                                                                                                      |                        |                                        |              |                                    |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                           |                                                            |                                                 |                                        | Immunoglobulin single variable domains (ISVDs), TNF-alpha, anti-TNF-alpha AND serum albumin                          |                        |                                        |              |                                    |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                         |                                                            |                                                 |                                        | CIP:                                                                                                                 | C07K 16/18, C07K 16/24 |                                        |              |                                    |  |
| 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 (¹) | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                            |                        |                                        |              | Categoría del documento citado (²) |  |
| SIPI                                                                                                                | 11140527                                                   | 31/05/2012                                      | -                                      | -                                                                                                                    |                        |                                        |              | A                                  |  |
| The lens                                                                                                            | US2010/0297111                                             | 24/11/2010                                      | -                                      | -                                                                                                                    |                        |                                        |              | A                                  |  |
|                                                                                                                     | US2010/0104568                                             | 28/04/2009                                      | -                                      | -                                                                                                                    |                        |                                        |              | A                                  |  |
|                                                                                                                     | WO2006/122786                                              | 22/11/2006                                      | -                                      | Nanoanticuerpo NC55TNF_NC7 (PMP6C11). SEQ ID NO: 125. Resumen, Reiv. 1, Pág. 6, línea 14 a 20, Pág. 2, línea 18 a 25 |                        |                                        |              | Y                                  |  |
|                                                                                                                     | US2011/0183861                                             | 27/07/2011                                      | -                                      | -                                                                                                                    |                        |                                        |              | A                                  |  |
|                                                                                                                     | US2014/0170167                                             | 18/06/2014                                      | -                                      | -                                                                                                                    |                        |                                        |              | A                                  |  |
|                                                                                                                     | W02008/142164                                              | 26/11/2008                                      | -                                      | -                                                                                                                    |                        |                                        |              | A                                  |  |
|                                                                                                                     | US2011/0305692                                             | 14/12/2011                                      | -                                      | -                                                                                                                    |                        |                                        |              | A                                  |  |
|                                                                                                                     | US2012/0177651                                             | 12/07/2012                                      | -                                      | -                                                                                                                    |                        |                                        |              | A                                  |  |
|                                                                                                                     | WO2012/175741                                              | 27/12/2012                                      | -                                      | Resumen, Reivs 1- 4                                                                                                  |                        |                                        |              | Y                                  |  |
| WO2013/024059                                                                                                       | 21/02/2013                                                 | -                                               | -                                      |                                                                                                                      |                        |                                        | A            |                                    |  |
| Patbase                                                                                                             | US2009148437                                               | 11/06/2009                                      | -                                      | -                                                                                                                    |                        |                                        |              | A                                  |  |
|                                                                                                                     | US2009060916                                               | 05/03/2009                                      | -                                      | -                                                                                                                    |                        |                                        |              | A                                  |  |
|                                                                                                                     | US2006106203                                               | 18/05/2006                                      | -                                      | -                                                                                                                    |                        |                                        |              | A                                  |  |

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

Oficio N° 6977 de 25 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2018/0005915

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |   |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|
| IP5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | WO2015/173325                        | 19/11/2015                                                                                                                                                                                                                                                             | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WO2006/122787                        | 23/11/2006                                                                                                                                                                                                                                                             | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Holland M.C. <i>et al.</i> , 2013    | 06/07/2013                                                                                                                                                                                                                                                             | - | - | A |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Maccallum R. M. <i>et al.</i> , 1996 | 01/01/1996                                                                                                                                                                                                                                                             | - | - | A |
| STNext                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO2012056000                         | 03/05/2012                                                                                                                                                                                                                                                             | - | - | A |
| (1) Cita completa literatura no patente (LNP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                      | Holland M.C. <i>et al.</i> , (2013). Autoantibodies to Variable Heavy (VH) Chain Ig Sequences in Humans Impact the Safety and Clinical Pharmacology of a VH Domain Antibody Antagonist of TNF- $\alpha$ Receptor 1. Journal of clinical immunology. 23 (7), 1192-1203. |   |   |   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                      | Maccallum R. M. <i>et al.</i> , (1996). Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography. Journal of Molecular Biology. 26 (5), 732-745.                                                                                                    |   |   |   |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |   |   |
| <p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“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.</p> <p>“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O, X, O, Y o bien O,A.</p> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> <p>“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.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“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.</p> |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |   |   |
| Fecha del reporte de búsqueda: (08/07/2019)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |   |   |
| Examinador: Molkary Andrea López De La Torre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |   |   |