

P-15472

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0005921**
Solicitud de patente a nombre de **ABLYNX NV**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ABLYNX NV, domiciliada en Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **717** notificado electrónicamente el 23 de enero de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de trece (13) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 No se incluyen las antiguas reivindicaciones 2 a 5, 7 a 10 y 12.

1.2 Se modificó la antigua reivindicación 1 a fin de:

- Reclamar un "*dominio variable único de inmunoglobulina (ISVD) unido*".
- Caracterizar el ISVD unido por comprender un primer ISVD y un segundo ISVD, cada uno de los cuales es definido por sus correspondientes regiones determinantes de complementariedad (CDR1 a CDR3).

1.3 Se eliminó el término "*preferiblemente*" de las antiguas reivindicaciones 15 y 17, de manera que las realizaciones preferentes fueron incluidas en nuevas

reivindicaciones dependientes adicionales.

1.4 Las nuevas reivindicaciones 2 a 13 se encuentran soportadas de la siguiente manera:

- Nueva reivindicación 2 → Antigua reivindicación 6.
- Nueva reivindicación 3 → Antigua reivindicación 11.
- Nueva reivindicación 4 → Antigua reivindicación 13.
- Nueva reivindicación 5 → Antigua reivindicación 14.
- Nuevas reivindicaciones 6 y 7 → Antigua reivindicación 15.
- Nueva reivindicación 8 → Antigua reivindicación 16.
- Nuevas reivindicaciones 9 a 12 → Antigua reivindicación 17.
- Nueva reivindicación 13 → Antigua reivindicación 18.

1.5 Las reivindicaciones y sus dependencias han sido reenumeradas, en vista de las modificaciones mencionadas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, unidad de invención y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

3.1 Su Despacho ha indicado que “[l]a reivindicación 1 no es clara y concisa, toda vez que, menciona diferentes combinaciones entre las opciones i, ii y iii, de las 3 regiones determinantes de complementariedad CDR1, CDR2 y CDR3 del

polipéptido anti CD40L y secuencias de aminoácidos que tienen 1, 2 o 3 diferencias de aminoácidos, las cuales no han sido exploradas por el solicitante. Se sugiere, indicar la estructura completa del constructo por medio de las SEQ ID NO, de las 4 regiones marco y las 3 regiones de los CDRs que se encuentren desarrolladas en el capítulo descriptivo". En dicho respecto, el solicitante manifiesta que las combinaciones de secuencias CDR del primer ISVD (las combinaciones se encuentran en la Tabla A-2 para los polipéptidos que se muestran como SEQ ID NOs: 3, 6, 7 y 8, y en las antiguas reivindicaciones 5 y 10) y el segundo ISVD (en la antigua reivindicación 12) se especifican en la nueva reivindicación 1 como alternativas (i) y (iii). Obsérvese que las siguientes secuencias CDR1 y CDR2 son idénticas entre sí (ver Tabla A-2 de la descripción):

SEQ ID NO: 33 = SEQ ID NO: 61

SEQ ID NO: 35 = SEQ ID NO: 63

SEQ ID NO: 40 = SEQ ID NO: 68

SEQ ID NO: 42 = SEQ ID NO: 70

Por lo tanto, la variación en las alternativas (i) y (iii) se encuentran sólo en CDR3.

Además, las alternativas (ii) y (iv) están dirigidas a otras variantes de CDR3 como se describe en la sección 6.8.2 y 6.8.1, respectivamente, encontrando que no tienen ningún efecto o mejoran la tasa de desactivación del aglutinante (SEQ ID NO: 72 y 37 son ejemplos específicos de estas variantes de CDR3).

Con respecto a la sugerencia del examinador de incluir las 4 regiones marco, respetuosamente diferimos de ésta ya que **no** es necesario especificar las secuencias de las regiones marco porque una persona experta en la técnica reconocería que las regiones marco **simplemente actúan como un andamio para los CDR**, que son los que están involucrados en la unión al antígeno y confieren la especificidad. De esta manera, tal como se indicó previamente el primer y segundo ISVD son caracterizados únicamente por sus CDR's.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye trece (13) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Unidad de Invención

Su Despacho ha indicado que “[l]a 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”. En dicho respecto, teniendo en cuenta los argumentos que serán presentados más adelante en relación con el nivel inventivo de la invención y considerando las modificaciones realizadas, el solicitante respetuosamente afirma que las nuevas reivindicaciones reclamadas poseen unidad de invención. De esta forma, la objeción al respecto ha sido superada.

No obstante lo anterior, el solicitante se reserva el derecho de presentar solicitudes divisionales dirigidas a la materia que no ha sido incluida en esta oportunidad.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 6, 12 a 18 en vista de las divulgaciones de los documentos Xie J. *et al.*, 2014 (D1) y WO2015/143209 (D2).

En este sentido, me permito señalar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

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

Considerando la anterior definición y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas a las reivindicaciones, es deseo del solicitante manifestar que la invención reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio es inventiva en relación con el estado de la técnica citado, por las siguientes razones:

Contrario a la afirmación del examinador, la persona experta no consideraría los constructos de D1 y D2 como estado de la técnica relevante.

Los constructos de D1-D2 se resumen brevemente para mostrar que D1 y D2 no representan trampolines prometedores para llegar a la materia actualmente reclamada, ya que la persona experta entendería que estos constructos pueden estar asociadas con un riesgo inherente de inducir eventos tromboembólicos debidos al diseño del constructo.

D1

Los constructos de D1 se centran en proteínas de fusión que comprenden un *fragmento de anticuerpo contra CD40L murino* y un *dominio Fc modificado* que carece de la función efectora de Fc (véase, por ejemplo, resumen).

Según el resumen de D1, se afirma que

"nuestros datos muestran que se espera que el dominio CD40L Abs con una cola de Fc inerte sea eficaz para tratar enfermedades autoinmunes, con un riesgo reducido de TE" (énfasis añadido) (ver página 2, columna derecha, tercer párrafo de D1).

Según la sección de discusión, se afirma además que:

"La fusión de un dAb bivalente con Fc mejoró las propiedades farmacocinéticas, así como la potencia, con una contribución significativa de avidez en la unión de dAb-Fc a las células que expresan CD40L" (énfasis añadido) (ver párrafo puente entre páginas 8 y 9 de D1).

Por lo tanto, D1 describe un constructo que comprende un

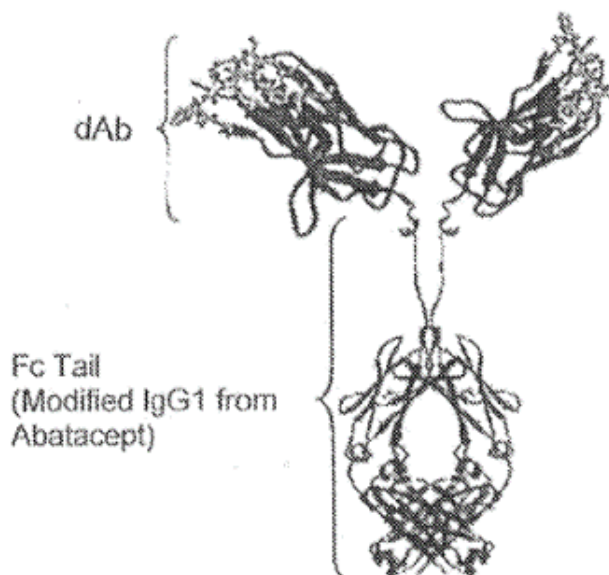
- (i) dAb de unión a CD40L **bivalente** en combinación con
- (ii) un dominio Fc modificado.

Por lo tanto, la persona experta entendería que el constructo bivalente de D1 es inherentemente propenso a reticular CD40L en plaquetas que pueden causar eventos tromboembólicos.

Por lo tanto, el constructo bivalente de D1 que tiene un dominio Fc modificado no se consideraría un trampolín prometedor.

D2

La solicitud de patente se refiere, entre otras cosas, a "BMS-986004", que es un *"polipéptido de fusión dimérico, compuesto de dos moléculas de un polipéptido de anticuerpo que tiene un fragmento Fc modificado de IgG1 unido al extremo C del dAb BMS211-572-633"* e ilustrado en la Figura 1 (ver página 7, último párrafo de D2, que se muestra a continuación).



Los monos tratados con BMS-986004 desarrollaron un anticuerpo antidrogas (ADA) que dio como resultado un aclaramiento acelerado y, por lo tanto, una vida media reducida (ver página 38, primer párrafo de D2).

De modo que, la persona experta entendería que los constructos de D2 están asociados con el inconveniente del aclaramiento acelerado que afecta negativamente la eficacia del constructo.

Por lo tanto, la persona experta no consideraría el constructo de D2 como un trampolín prometedor.

Característica diferente

No obstante lo anterior, se deduce que el ISVD unido reivindicado difiere de los polipéptidos descritos en D1 o D2 al menos en las secuencias CDR específicas del dominio de unión a CD40L y la presencia del segundo ISVD.

Efecto técnico

Estas diferencias tienen el efecto técnico de que se puede obtener un aglutinante biespecífico (con una vida media prolongada) mientras se mantiene una afinidad extremadamente alta por CD40L.

La presente solicitud muestra que dos constructos ejemplares abarcados por las presentes reivindicaciones tienen afinidades con CD40L que fueron al menos ~ 1 -2 órdenes de magnitud mejores que las afinidades mostradas en D1 y D2.

Específicamente, la Tabla 6.12 en la página 66 de la solicitud describe KDs para la unión a CD40L de 17 pM y 4 pM respectivamente, para dos constructos ejemplares con combinaciones de CDR de acuerdo con (i) a (iv) de la reivindicación 1 modificada y con un ISVD de unión a albúmina de suero que tiene las CDR como se define en la reivindicación 1. Obsérvese que las variaciones tal como se reflejan en (ii) y (iv) no mostraron ningún efecto o incluso mejoraron la tasa de desactivación de los aglutinantes (ver secciones 6.8.1 y 6.8.2 de la descripción de esta solicitud).

En contraste, se descubrió que el aglutinante CD40L denominado 2m126-24 en D1 exhibía una KD de 7 nM (es decir, 7000 pM) en monovalente y 5 nM (5000 pM) en configuración bivalente (ver página 5, columna derecha de D1). Estas afinidades son, por lo tanto, 2-3 órdenes de magnitud inferiores a lo que se muestra en la presente solicitud.

El valor KD para la unión de CD40L para el constructo BMS-986004 que se muestra en la Tabla 3 de D2 es 0,11 nM, es decir, 110 pM. Es de destacar que BMS-986004 ya comprende el aglutinante BMS2h-572-633 que se obtuvo después de la maduración por afinidad (véase el ejemplo 2 de D2, página 23). Por lo tanto, la afinidad de unión del aglutinante optimizado en D2 es 1-2 órdenes de magnitud menor que lo que se muestra en la presente solicitud.

Esto significa que los aglutinantes según se reivindica proporcionan afinidades mucho mejores para la unión a CD40L que los aglutinantes descritos en el estado de la técnica.

Tales altas afinidades logradas por los aglutinantes con los CDR definidos por las reivindicaciones no podían esperarse de la técnica anterior.

En aras de la exhaustividad, también se observa, en contra de lo que afirma el examinador, D1 y D2 simplemente proporcionan valores de EC50 en ensayos basados en células, pero no valores de IC50. Por el contrario, la presente solicitud expresa los resultados en, por ejemplo, la Tabla 6.8 como valores IC50, que es algo más que los valores EC50.

Además, en la parte experimental de la presente solicitud, el segundo ISVD mostró sólo un impacto limitado en la potencia del constructo reivindicado (ver, por ejemplo, la sección 6.6 en la página 53). En contraste, para otro aglutinante CD40L en D1 como se cita en la fase internacional (CDP7657), la extensión de la vida media del resto Fab' por PEGilación disminuye la actividad d en 4-5 veces, véase también, por ejemplo, sección 6.6 en la página 53 de la presente solicitud.

El polipéptido reivindicado que define un aglutinante de albúmina mediante secuencias de CDR logra inesperadamente la unión biespecífica con una vida media prolongada mientras mantiene una afinidad extremadamente alta por la unión a CD40L.

Problema técnico objetivo

El problema técnico objetivo puede formularse de este modo como una provisión de un polipéptido biespecífico mejorado contra CD40L con vida media mejorada y afinidad de unión extremadamente alta.

Este problema se resuelve mediante el ISVD unido como se define en las reivindicaciones modificadas junto a este memorial.

D1 o D2 no proporcionan indicación alguna para llegar a la materia reclamada

Ninguno de los documentos D1 o D2 revela aglutinantes con afinidades de unión para CD40L en el rango picomolar bajo. Estos documentos no proporcionan indicador alguno de que se puedan lograr tan altas afinidades, y mucho menos por las combinaciones de CDR reivindicadas.

Por lo tanto, *no* podría haberse esperado razonablemente que tales aglutinantes de alta afinidad pudieran obtenerse en absoluto, y mucho menos utilizando las combinaciones de CDR específicas como se reivindica actualmente.

Además, ni D1 ni D2 revela o enseña que otro resto de unión puede fusionarse con el ISVD de unión a CD40L, y mucho menos un ISVD de unión a albúmina con las CDR tal como se reclama.

No podía esperarse razonablemente que la fusión de otro resto de unión sólo muestre un impacto limitado en la potencia del aglutinante CD40L como se describe en la presente solicitud.

A la luz de esto, no hay forma de que la persona experta haya llegado a los polipéptidos como se reivindica actualmente sin habilidad inventiva, basada en D1 y/o D2. En consecuencia, la materia reclamada no era obvia para una persona experta a la luz de la técnica anterior y, por lo tanto, implica nivel inventivo.

De esta forma, las nuevas reivindicaciones 1 a 13 cumplen con el requisito de nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

6. Conclusión

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

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y

razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*", (el subrayado es nuestro).

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

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por trece (13) reivindicaciones.

Señora Directora,

CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un dominio variable único de inmunoglobulina (ISVD) unido que comprende un primer ISVD y un segundo ISVD, en donde el primer ISVD consiste de 4 regiones marco (FR1 a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de complementariedad (CDR1 a CDR3 respectivamente), en las que
 - (i) CDR1 es SEQ ID NO: 33, CDR2 es SEQ ID NO: 35 y CDR3 es SEQ ID NO: 37 o 65; o
 - (ii) CDR1 es SEQ ID NO: 33, CDR2 es SEQ ID NO: 35 y CDR3 es RETTHX₁X₂TSDRVX₃X₄X₅RX₆YDY, en donde X₁ es Y, H o I, X₂ es S o T, X₃ es N o D, X₄ es E o V, X₅ es M o I, y X₆ es H, N, A o S; o
 - (iii) CDR1 es SEQ ID NO: 40, CDR2 es SEQ ID NO: 42 y CDR3 es SEQ ID NO: 44 o 72; o
 - (iv) CDR1 es SEQ ID NO: 40, CDR2 es SEQ ID NO: 42 y CDR3 es DPDRGFX₁GSSCDTQSHQYX₂X₃, en donde X₁ es L o F, X₂ es D o G, y X₃ es Y o F;y en donde el segundo ISVD consiste de 4 regiones marco (FR1 a FR4, respectivamente) y 3 regiones determinantes de complementariedad (CDR1 a CDR3 respectivamente), en las que CDR1 es SEQ ID NO: 74, CDR2 es SEQ ID NO: 75 y CDR3 es SEQ ID NO: 76.
2. El ISVD unido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho primer ISVD es SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 6.
3. El ISVD unido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho primer ISVD es SEQ ID NO: 7 o SEQ ID NO: 3.
4. El ISVD unido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho segundo ISVD se selecciona del grupo que consiste en ALB135 (SEQ ID NO: 15), ALB129 (SEQ ID NO: 13), ALB8 (SEQ ID NO: 11), ALB23 (SEQ ID NO: 12) y ALB132 (SEQ ID NO: 14).
5. El ISVD unido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho primer ISVD y dicho segundo ISVD están directamente unidos entre sí o están unidos a través de un enlazador.

6. El ISVD unido de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho enlazador se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 18-29 y 77.
7. El ISVD unido de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el enlazador es SEQ ID NO: 21.
8. El ISVD unido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende además una extensión C-terminal.
9. El ISVD unido de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha extensión C-terminal es una extensión C-terminal (X)_n, en la que n es 1 a 10; y cada X es un residuo de aminoácido de origen natural que se elige independientemente.
10. El ISVD unido de acuerdo con la reivindicación 9, en el que n es 1 a 5, tal como 1, 2, 3, 4 o 5.
11. El ISVD unido de acuerdo con la reivindicación 9, en el que n es 1 o 2.
12. El ISVD unido de acuerdo con la reivindicación 9, en el que cada X es seleccionado independientemente del grupo que consiste en alanina (A), glicina (G), valina (V), leucina (L) o isoleucina (I).
13. El ISVD unido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho ISVD unido además comprende el enlazador de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, y la extensión C-terminal de la reivindicación 8 o 9.