

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente No. **NC2018/0012107**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“PROTEÍNAS DE
UNIÓN TRIESPECÍFICAS O TRIVALENTES QUE COMPRENDEN CUATRO
CADENAS POLIPEPTÍDICAS”**

Solicitante: **SANOFI**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 921** notificado electrónicamente el 23 de enero de 2024, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el Examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 33 reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

- No se incluye las anteriores reivindicaciones 6, 7, 19 a 21 y 25. Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias han sido reenumeradas.
- Se han removido las alternativas opcionales en la nueva reivindicación 5.

- Se ha modificado el contenido de las nuevas reivindicaciones 17 a 22 (anteriores reivindicaciones 22 y 26 a 28), con el ánimo de indicar que es la proteína de unión la que comprende el sitio de unión a antígeno.
- Se ha modificado el contenido de la nueva reivindicación 31 (anterior reivindicación 7), para mencionar que la proteína A se encuentra unida a un medio de cromatografía.

Estas modificaciones no amplían el objeto inicialmente solicitado y se encuentran debidamente soportadas en la Descripción, según se allegó inicialmente.

2. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

- Señala el Examinador que las reivindicaciones 1, 2, 8 a 17, 22, 29, 30 y 31 no son concisas, porque incluyen un sinnúmero de posibilidades de combinación, al definir tres cadenas polipeptídicas a partir de las fórmulas I, II y III y según un primer, segundo y tercer dominio variable en las cadenas ligeras y pesadas y un primer, segundo y tercer dominio constante en las cadenas ligeras y pesadas para cada una, unos ligadores de aminoácidos, unos cruzamientos entre los polipéptidos de las fórmulas I y II y unos pares de unión entre los dominios variables que conforman tres o más sitios de unión, sin definir en la reivindicación independiente de la secuencias peptídicas asociadas a estas cadenas polipeptídicas.

En respuesta a esta objeción, se desea manifestar que la reivindicación 1 y sus dependientes son claras y concisas porque la estructura particular, es *decir*, la configuración de la cadena pesada del anticuerpo y los dominios variables y constantes de la cadena ligera dispuestos a lo largo de 4 cadenas polipeptídicas, se define claramente en la reivindicación 1.

El experto reconocería fácilmente secuencias específicas de dominios variables o constantes que podrían emplearse para cualquiera de estos elementos y, por lo tanto, conocería el alcance preciso de las reivindicaciones. Además, la Descripción describe al menos 21 proteínas de unión trispecíficas/trivalentes diferentes generadas utilizando este formato general, junto con sus secuencias, demostrando así que todo el alcance de las reivindicaciones se encuentra razonablemente definido respecto al soporte en la Descripción (Véanse las Tablas 1 y 2). Como se señala más adelante en relación con la unidad de invención y el nivel inventivo, se ruega

tener en cuenta que el concepto inventivo de la solicitud es el formato estructural global y no necesita estar vinculado a ninguna secuencia polipeptídica específica.

- Del mismo modo, el Examinador considera que las reivindicaciones 4 a 7, 19 a 21 y 25 no son claras, porque definen los constructos de la invención mediante las proteínas diana o antígenos a los cuales se unen, lo cual no corresponde con ninguna especificación estructural del polipéptido trivalente que se pretende proteger. Se sugiere definir estas reivindicaciones en función de características estructurales de los constructos.

A este respecto, llamamos la atención del Examinador frente al hecho que las reivindicaciones 6, 7, 19-21, y 25 no han sido incluidas en esta oportunidad, de forma que la objeción formulada ya no es aplicable.

Con respecto al contenido de las reivindicaciones 4 y 5, es importante resaltar que dichas reivindicaciones meramente guían la selección de dominios variables particulares de una manera general y no buscan definir las proteínas de unión en términos de su unión a epítomos específicos de objetivos antigénicos particulares. Por lo tanto, se consideran aceptables dentro del alcance definido en las reivindicaciones.

- Se ha objetado las reivindicaciones 32, 33, 34 y 36 considerando que carecen de claridad y concisión, porque no definen adecuadamente los polinucleótidos, vectores ni las líneas celulares que comprenden los polinucleótidos que codifican los constructos de la invención, en donde en primer lugar, estas modalidades no se encuentran adecuadamente caracterizadas, por ejemplo, por las respectivas secuencias; y en segundo lugar, teniendo en cuenta que los constructos son muy generales, las modalidades derivadas como los polinucleótidos, vectores y líneas celulares son aún más generales e indefinidos.

En este sentido, se desea indicar que las reivindicaciones 32, 33, 34 y 36 dependen en última instancia de la reivindicación 1, la cual es clara y concisa al menos por las razones indicadas anteriormente. Al contener estas reivindicaciones las características técnicas definidas en la reivindicación 1, también resultan claras.

- El Examinador afirma que la reivindicación 37 no es clara, porque en lo referido en la Descripción, este proceso de purificación se lleva a cabo mediante un método cromatográfico, y conforme con lo que se redacta en la

reivindicación, no se establece si esta proteína A está fijada en una columna de cromatografía, o si esta proteína a se une al constructo para formar un complejo de mayor tamaño, o si la técnica cromatográfica requiere otro tipo de interacción entre el constructo a purificar y la proteína A. También se indica que esta reivindicación no establece la caracterización de la proteína A.

De conformidad con lo indicado en el numeral anterior, la nueva reivindicación 31 (anteriormente reivindicación 37) ha sido modificada para especificar que la Proteína A está unida a un medio de cromatografía, de acuerdo con lo indicado por el Examinador. En consecuencia, la nueva reivindicación 31 resulta más clara.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, se establece que la presente invención cumple con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. Unidad de invención

- De acuerdo con la opinión del Examinador, la presente solicitud no cumple el requisito de unidad de invención, por cuanto el concepto común inventivo, relativo a una proteína de unión trivalente triespecífica que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, es divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2014116846 (que divulga proteínas de unión multiespecíficas y métodos para usar dichas proteínas para modular el estado de activación de las células inmunes, tal como las células T). Por lo tanto, se identifican 10 grupos inventivos diferentes.

En respuesta a esta objeción se desea manifestar nuestro desacuerdo con la opinión del Examinador, por las siguientes razones:

Las reivindicaciones, según se presentan en esta oportunidad, cumplen con el requisito de unidad de invención porque se dirigen a un concepto común, es *decir*, el formato global de proteína de unión trivalente triespecífica cuya estructura está configurada como se define en la reivindicación 1. Esta estructura no se describe en D1, por cuanto el Examinador ha reconocido que D1 no enseña ni sugiere la incorporación de una rama CODV en el formato de proteína de unión asimétrica mencionado en el análisis de nivel inventivo.

Adicionalmente, esta característica está asociada con efectos técnicos significativos al menos por las razones señaladas a continuación con respecto al nivel inventivo.

De forma resumida, la presente solicitud proporciona datos que demuestran que la estructura definida en las reivindicaciones modificadas puede utilizarse en una proteína de unión trispecífica/trivalente, y que las proteínas de unión que se unen a una variedad de antígenos diana pueden fabricarse eficazmente (*Véase, por ejemplo, la lista de proteínas de unión generada en la Tabla 1 del Ejemplo 2 y la Tabla C del Ejemplo 5 en la Descripción, así como los datos funcionales *in vitro* e *in vivo* proporcionados en los Ejemplos 3-5).*

Por lo tanto, se solicita atentamente tener en cuenta que la configuración definida en las reivindicaciones representa una característica técnica especial común que proporciona unidad a las reivindicaciones modificadas y es inventiva con respecto a los documentos citados. Dado que las reivindicaciones están cubiertas por esta característica técnica común no enseñada o sugerida por D1 o D2, las reivindicaciones modificadas cumplen con el requisito de unidad de invención.

Por lo tanto, se establece que la presente invención tiene unidad de invención, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Nivel Inventivo

El Examinador afirma que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1: WO2014116846 y D2: US2012251541 afecta el nivel inventivo de las anteriores reivindicaciones 1 a 9, 12 a 24 y 29 a 39.

En respuesta a esta objeción se desea manifestar nuestro desacuerdo con la opinión del Examinador, por las siguientes razones:

Las reivindicaciones modificadas son inventivas respecto a D1 y D2 porque, en el momento en que se presentó la solicitud, el experto no habría tenido motivación alguna para seleccionar específicamente la molécula trivalente de DVD-Ig de D1, a fin de combinarla con el formato CODV-Ig divulgado en D2, y llegar a las proteínas de unión definidas en las reivindicaciones.

Es importante reiterar que D1 describe una variedad de formatos de proteínas de unión multiespecífica con el objetivo de modular la activación de células inmunes, por *ejemplo*, la activación de células T (*Véase, por ejemplo, D2 en Resumen y página 2, primer párrafo*). Estos formatos incluyen DVD-IgTM, scDVD-IgTM, fDVD-IgTM, pDVD-

Ig™, mDVD-Ig™ y coDVD-Ig™, cada uno de los cuales incluye diferentes configuraciones específicas.

Ahora bien, el Examinador no ha proporcionado motivación alguna que no sea un razonamiento retrospectivo basado en las reivindicaciones modificadas para seleccionar específicamente el formato DVD-Ig como punto de partida, en particular porque D1 enseña que este formato se asocia con **características negativas** tales como la pérdida de afinidad de unión para el dominio de unión a antígeno interno en la rama de dominio de doble variable (señalado en mayor detalle a continuación).

Tal como establece la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, el análisis en retrospectiva no está permitido, por cuanto a la luz del conocimiento de la invención, toda invención puede resultar obvia (Véase Sección 2.13.6.3):

“El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo (...) el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante” (énfasis adicionado).

De otro lado, D1 enseña sus propias soluciones a este problema: cambiar la posición del dominio de unión en la cadena de *perilla* o de *agujero* (véase el Ejemplo 8: “*para mejorar la afinidad y funcionalidad de las proteínas de unión poli-Ig triespecíficas, los dominios de unión CD2 o CD137 (4-1BB) se colocaron en la cadena de perilla y los dominios de unión EGFR/CD3 DVD-Ig se colocaron en la cadena de agujero*”). Las proteínas multiespecíficas con la solución propuesta (PLY11 y PLY12) se describen como satisfactorias (véanse los Ejemplos 10 y 11).

Como tal, obsérvese que D1 ya propone una solución al problema de la pérdida de afinidad funcional del dominio interior de unión a antígeno en la molécula pDVD-Ig™, y, por lo tanto, el experto no habría tenido razón alguna para intercambiar el formato DVD-Ig de D1 por el formato CODV-Ig de D2, aunque estuviera usando D1 como punto de partida. Por otra parte, incluso si se asume *arguyendo* que el experto combinaría D1 y D2, la selección de un formato con una rama Fab tradicional y una rama CODV no surgiría de forma obvia porque conduce a una molécula asimétrica. Se sabe que la fabricación de proteínas de unión asimétricas y triespecíficas puede

ser a menudo problemática debido a la falta de correspondencia LC/HC (por *ejemplo*, como se indica en el Ejemplo 5 de D1). Por lo tanto, el experto puede no haber tenido una expectativa razonable de adaptar con éxito estas configuraciones en una molécula viable. En contraste, como se indica a continuación, la presente solicitud proporciona datos que demuestran que las proteínas de unión trispecífica/trivalente citadas son termoestables y susceptibles de purificación.

El solicitante ha demostrado los efectos técnicos de la incorporación de una rama CODV en las proteínas de unión trispecífica/trivalente. De hecho, el Examinador ha reconocido que las construcciones CD38xCD28xCD3 tenían una unión de alta afinidad. Adicionalmente, se probaron numerosas proteínas de unión trispecíficas que comprenden dominios de unión específicos para IL-13, IL-4 y TNF α en las que cada dominio de unión se rotó a cada una de las tres posiciones (Véase el Ejemplo 5 y la Tabla C). Los resultados demostraron que cada uno de los 3 dominios de unión podía configurarse en cada una de las 3 posiciones en la estructura de la proteína de unión trispecífica y retener al menos una afinidad de unión similar para su antígeno diana en comparación con un anticuerpo monoespecífico (Véanse las Tablas F-H y el párrafo [0400]).

Estos hallazgos se confirmaron además comparando el IC₅₀ de estas proteínas de unión trispecífica para bloquear la señalización de citoquinas en un ensayo de célula informadora frente a los tres anticuerpos parentales (Véanse los párrafos [0401]-[0402] y la Tabla I). Estos resultados contrastan directamente con los descritos en D1 para sus moléculas de DVD-Ig. Por ejemplo, D1 enseña que algunas moléculas de DVD-Ig pueden ser problemáticas en el sentido de que el dominio de unión a antígeno interno puede mostrar una afinidad reducida a su antígeno cognado en virtud de su posición en la molécula, en comparación con el dominio de unión a antígeno externo. En los Ejemplos 6 y 7 se ensayan algunas moléculas pDVD-Ig™ específicas (PLY1, PLY2, PLY3 y PLY4). Curiosamente, mientras que el Ejemplo 6 muestra que algunas *“proteínas trispecíficas mantuvieron la afinidad por sus respectivos antígenos afines”*, el Ejemplo 7 menciona que el dominio de unión CD3 interno *“no funciona tan eficazmente como correceptor en esta posición”*.

Estos resultados demuestran además efectos técnicos asociados con la estructura de proteína de unión trispecífica/trivalente recitada que son inesperados, basándose en D1. Además, estas proteínas de unión también eran termoestables y susceptibles de purificación como monómero mediante cromatografía preparativa de exclusión por tamaño (Véase la Tabla E).

Al menos por estas razones, las reivindicaciones modificadas son inventivas con respecto a D1 y D2.

Finalmente, aunque se concuerda en que las oficinas de patentes tienen autonomía a la hora de realizar los exámenes de fondo para las solicitudes, es relevante mencionar que se han concedido patentes para reivindicaciones similares en Europa (véase EP3443006B1) y EE.UU. (véase U.S. Pat. Nos. 10.882.922 y 11.192.960). Tanto D1 como D2 (o su equivalente WO2012135345) se citaron durante el trámite de estas solicitudes, y las reivindicaciones se consideraron inventivas a la vista de los documentos, resultando así una prueba adicional sobre la patentabilidad, particularmente por tratarse de oficinas con las cuales se cuenta con tratados PPH, es decir, es posible aceptar los resultados de exámenes de fondo llevados en las oficinas de dichos países.

Por lo tanto, se establece que la presente invención es inventiva, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. Conclusión

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

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 33 reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770
P4972/jms



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0012107
Recibo: 24-25957
Fecha: 09/04/2024

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 951358
CUS: 564785973

Patente PCT
PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICAS O TRIVALENTES QUE COMPRENDEN CUATRO CADENAS
POLIPEPTÍDICAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000