

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente No. **NC2022/0008576**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“POLIPÉPTIDO QUE COMPRENDE DOS DOMINIOS VARIABLES ÚNICOS DE INMUNOGLOBULINA (ISVDS) QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A OX40L Y DOS DOMINIOS VARIABLES ÚNICOS DE INMUNOGLOBULINA (ISVDS) QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A TNF-ALFA”** (nuevo título)

Solicitante: **NOVARTIS AG**

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. 19377** notificado el 31 de octubre 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 25 reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

- El contenido de la reivindicación 1 fue modificado para referirse a un polipéptido y define secuencias CDR específicas para cada uno de los cuatro ISVD. Las composiciones mencionadas en la reivindicación 1 anterior se formulan ahora como las reivindicaciones 17 y 18 separadas.

- La característica opcional de la anterior reivindicación 1 se incluye en la nueva reivindicación 2.
- El huésped o célula huésped de la anterior reivindicación 15 (nueva reivindicación 20) se ha modificado de acuerdo la sugerencia del Examinador.
- Las características opcionales del método definido en la anterior reivindicación 16 (nueva reivindicación 21) y de la composición de la anterior reivindicación 17 se formulan como nuevas reivindicaciones 22 y 25, respectivamente.

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

2. Modificación al Título de la Solicitud

Siguiendo la amable sugerencia del Examinador, se ha modificado el título de la solicitud para indicar:

“POLIPÉPTIDO QUE COMPRENDE DOS DOMINIOS VARIABLES ÚNICOS DE INMUNOGLOBULINA (ISVDS) QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A OX40L Y DOS DOMINIOS VARIABLES ÚNICOS DE INMUNOGLOBULINA (ISVDS) QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A TNF-ALFA”

De esta manera, se refleja con mayor claridad el objeto reivindicado, atendiendo la objeción respectiva.

3. Pago por Nuevo Examen de Patentabilidad y por Reivindicaciones Adicionales

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

De otro lado, se adjunta copia del recibo por la presentación de siete (7) reivindicaciones a las dieciocho (18) anteriormente presentadas y pagadas.

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

4. Sobre la Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

A este respecto, se desea llamar la atención sobre las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, de forma que la materia se presenta de forma más clara y concisa. Específicamente, las reivindicaciones han sido modificadas para hacer referencia a un único objeto, por ejemplo, polipéptido, composición, ácido nucleico en términos abiertos o cerrados.

Respecto a las diferentes objeciones formuladas por el Examinador, me permito poner de presente lo siguiente:

4.1. Reivindicación 1: Características opcionales, variedad de secuencia

La reivindicación 1 es supuestamente confusa y carece de soporte en la Descripción porque reivindica un polipéptido en términos de que comprende *“al menos cuatro dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs), en donde cada uno de dichos ISVD comprende tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente), opcionalmente conectadas mediante uno o más conectores peptídicos; y en donde (...)”*, donde la expresión *“al menos”* se considera ambigua e imprecisa ya que impide establecer la estructura exacta del polipéptido y contempla un número indeterminado de dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs) de cualquier estructura y dirigidos a cualquier antígeno, todo lo cual no se ha explorado en la solicitud. Además, se menciona que los CDR de los ISVD de unión a OX40L y de unión a TNF- α pueden tener 2 o 1 diferencias de aminoácidos con respecto a las secuencias de aminoácidos de referencia, lo que abarca una miríada de posibilidades estructurales que no han sido contempladas por el Solicitante y son especulativas frente a la capacidad de reconocer específicamente los antígenos OX40L y TNF- α .

En respuesta a esta objeción, se desea llamar la atención respecto a la nueva reivindicación 1, la cual ha sido modificada como se indicó anteriormente.

En particular, la reivindicación 1 modificada define un polipéptido basado en características estructurales y funcionales claras que se soportan en la Descripción y las pruebas experimentales allí incluidas.

En cuanto al término “*al menos cuatro ISVD*”, se afirma respetuosamente que los al menos cuatro ISVD definidos por secuencias específicas de aminoácidos de las regiones CDR en la reivindicación 1 modificada reflejan la contribución de la invención a la técnica.

El experto en la materia entiende que el concepto inventivo de la solicitud no se limita a cuatro ISVD, sino que el polipéptido de la invención puede comprender ISVD adicionales (por ejemplo, un ISVD contra albúmina sérica).

Por lo tanto, la redacción de la reivindicación 1 modificada que hace referencia a “*al menos cuatro*” está soportada por la Descripción y es proporcional a la contribución de la invención a la técnica, mientras que una limitación a un polipéptido que comprenda sólo 4 cuatro ISVD privaría al solicitante de una recompensa justa por divulgar la invención al público.

4.2. Reivindicación 3: identidad de secuencia

Según el Examinador, la reivindicación 3 es supuestamente confusa y no está soportada por la Descripción porque se refiere a identidades porcentuales de las secuencias de aminoácidos que caracterizan los dominios variables de inmunoglobulina únicos (ISVD) que se unen a OX40L y TNF- α del polipéptido de la invención.

El Solicitante discrepa respetuosamente de la opinión del Examinador por las siguientes razones.

La reivindicación 3 proporciona al experto una orientación técnica clara para determinar el alcance de la reivindicación. Además, la reivindicación 3 remite a la reivindicación 1 o 2 y, por tanto, a las secuencias **CDR específicas de la primera, segunda, tercera y cuarta ISVD**.

En consecuencia, el polipéptido de la reivindicación 3 tiene la misma especificidad de unión que el polipéptido de la reivindicación 1 debido a las **secuencias CDR** y, por tanto, está respaldado por las pruebas experimentales aportadas en la solicitud. Además, las secuencias mencionadas en la reivindicación 3 se refieren a las secuencias de **longitud completa** de la primera, segunda, tercera y cuarta ISVD, de manera que la reivindicación 3 proporciona al experto información estructural adicional que refleja aún más estrechamente la secuencia del polipéptido probado experimentalmente.

Por último, el experto que utilice conocimientos generales comunes puede determinar fácilmente el alcance de la reivindicación 3 utilizando, por ejemplo, una alineación de secuencias entre el polipéptido de interés y las secuencias CDR reivindicadas.

En consecuencia, la reivindicación 3 es clara y está soportada por la Descripción.

4.3. Reivindicaciones 5 y 6

De acuerdo con el Examinador, las reivindicaciones 5 y 6 son supuestamente poco claras y no están soportadas por la Descripción porque definen un polipéptido en términos de que el polipéptido comprende además *“uno o más de otros grupos, residuos, fracciones o unidades de unión, opcionalmente conectadas a través de uno o más conectores peptídicos, en donde dichos uno o más de otros grupos, residuos, fracciones o unidades de unión proporcionan al polipéptido semivida aumentada, en comparación con el correspondiente polipéptido sin dichos uno o más de otros grupos, residuos, fracciones o unidades de unión”*; definiciones muy generales que abarcan innumerables moléculas que no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante.

El Solicitante discrepa respetuosamente de la opinión del Examinador por las siguientes razones.

Las anteriores reivindicaciones 5 y 6 (nuevas reivindicaciones 6 y 7) proporcionan al experto una orientación técnica clara con respecto a las modificaciones del polipéptido reivindicado que permiten aumentar la semivida. Además, la reivindicación 6 modificada también define un punto de referencia claro (es decir, el

polipéptido correspondiente sin dicho uno o más grupos, residuos, elementos o unidades de unión) que permite al experto determinar fácilmente el alcance de las reivindicaciones.

Del mismo modo, el objeto reivindicado está respaldado por la Descripción (véase, por ejemplo, la sección 5.3 que hace referencia a la “Extensión de la vida media (in vivo)”. Por lo tanto, el experto que utilice conocimientos generales comunes y la enseñanza técnica proporcionada en la solicitud también es capaz de generar polipéptidos como se definen en las reivindicaciones modificadas 6 y 7.

Los grupos, residuos, fracciones o unidades de unión ejemplares se describen como

-“molécula de polietilenglicol, proteínas de suero o fragmentos de estas, unidades de unión que se pueden unir a proteínas del suero, una porción de Fc y pequeñas proteínas o péptidos que se pueden unir a proteínas del suero”
(véase p. 47, l. 10-14).

El experto que utilice conocimientos generales comunes es consciente de que los grupos, residuos, elementos o unidades de unión enumerados en la solicitud permiten aumentar la semivida del polipéptido.

Se indica además que una limitación a una modalidad específica, es decir, un ISVD que pueda unirse a la albúmina de suero humano, como sugiere el Examinador, representaría una limitación indebida teniendo en cuenta el nivel de orientación técnica proporcionado en la solicitud.

4.4. Reivindicación 8: Variantes de secuencia CDR

El Examinador afirma que la reivindicación 8 es confusa y no está soportada por la Descripción porque se refiere a un polipéptido en términos de que el polipéptido comprende una ISVD que se une a la albúmina sérica humana que comprende “i. una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9 o tiene 2 o 1 diferencias de aminoácidos con SEQ ID NO: 9; ii. una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 o tiene 2 o 1 diferencias de aminoácidos con SEQ ID NO: 12; y iii. una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 o tiene 2 o 1 diferencias de aminoácidos con SEQ

ID NO: 15", lo que supuestamente es una definición ambigua e imprecisa que no permitiría establecer la estructura de aminoácidos de las tres CDR que caracterizan la ISVD de la invención.

En este sentido, se desea mencionar que la anterior reivindicación 8 (nueva reivindicación 9) ha sido modificada y se refiere a secuencias CDR específicas, permitiendo superar la objeción formulada.

4.5. Reivindicaciones 10 y 12: Identidad de secuencia

Según el Examinador, las reivindicaciones 10 y 12 son confusas y no están soportadas por la Descripción porque se refieren a porcentajes de identidad de la secuencia de aminoácidos que caracteriza los dominios variables únicos (ISVD) de la inmunoglobulina de unión a la albúmina de suero humano de la invención.

El Solicitante discrepa respetuosamente por las mismas razones expuestas anteriormente con respecto a la reivindicación 3.

4.6. Términos poco claros

Las reivindicaciones 1, 3, 5, 6, 10, 12, 16 a 18 supuestamente no son claras porque incluyen los términos: "*opcionalmente*", "*de más del*", "*al menos*" y "*uno o más*", que, no serían limitativos e impedirían establecer el alcance de las reivindicaciones.

Las reivindicaciones modificadas definen el polipéptido de la invención en términos técnicos claros y permiten al experto determinar el alcance de la reivindicación sin una carga excesiva.

4.7. Reivindicaciones 6 a 11

Conforme a la amable sugerencia del Examinador, el término "*seralbúmina humana*" ha sido reemplazado por "*seroalbúmina humana*", permitiendo atender esta objeción.

4.8. Reivindicación 15: Anfitrión/Célula anfitriona

La reivindicación 15 supuestamente no se soporta en la Descripción, porque se refiere a cualquier célula que pueda utilizarse como huésped para obtener el polipéptido reivindicado, cuya única característica técnica es comprende un ácido nucleico que codifica dicho polipéptido.

En vista de esta objeción, la anterior reivindicación 15 (nueva reivindicación 20) ha sido modificada basándose en la sección 5.4 de la Descripción que define con mayor precisión los anfitriones adecuados y, por lo tanto, permite superar esta objeción.

4.9. Reivindicación 16: Método de producción

La reivindicación 16 es supuestamente poco clara porque no definiría un método para producir un polipéptido, en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir, mencionando una serie de pasos específicos y condiciones que permitan su reproducción. En este sentido, indicar que el método comprende “*a. expresar, en una célula huésped u organismo huésped adecuado o en otro sistema de expresión adecuado, un ácido nucleico según la reivindicación 14; opcionalmente seguido de: b. aislar y/o purificar el polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13*”, no muestra cómo se llevan a cabo dichas etapas, sino que se refiere al resultado que se pretende alcanzar en cada etapa del proceso. Además, debe indicarse el tipo específico de célula huésped que debe cultivarse.

El Solicitante discrepa respetuosamente de la opinión del Examinador por la siguiente razón.

La anterior reivindicación 16 (nueva reivindicación 21) se refiere al paso técnico esencial para producir un polipéptido de la invención, es decir, expresando el polipéptido es un sistema de expresión adecuado.

El experto sabe que puede producirse un polipéptido utilizando cualquier sistema de expresión adecuado y un ácido nucleico que codifique el polipéptido como se indica en la reivindicación 21 modificada. Debido a la referencia al ácido nucleico que codifica para el polipéptido de la invención como se menciona, por ejemplo, en la

reivindicación modificada 1, se afirma que la reivindicación 16 se refiere a todas las características esenciales.

Las condiciones de cultivo que permiten expresar el polipéptido de la invención en una célula huésped u hospedadora adecuada forman parte de los conocimientos generales del experto y, por lo tanto, no es necesario mencionarlas en la reivindicación.

Por lo tanto, se considera que la presente solicitud cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486.

5. Sobre la Descripción

El Examinador considera que el polipéptido de la anterior reivindicación 1 no se encuentra suficientemente divulgado en la solicitud tal como fue presentada.

De conformidad con lo indicado anteriormente, la reivindicación 1 ha sido modificada para presentar más claramente la contribución de la invención a la técnica.

Por consiguiente, la materia reivindicada está respaldada y suficientemente divulgada sobre la base de las enseñanzas generales, así como de las pruebas experimentales contenidas en la solicitud tal como fue presentada.

Una limitación al polipéptido ejemplificado de SEQ ID NO: 1 privaría al Solicitante de una recompensa justa por divulgar la presente invención al público, ya que permitiría a cualquier tercero trabajar la invención basándose en un polipéptido que tenga alteraciones menores en la secuencia, tal como se divulga en la solicitud (por ejemplo, en la región marco, aglutinante de albúmina sérica) que, sin embargo, no estaría cubierto por una reivindicación limitada a la secuencia específica de SEQ ID NO: 1.

Por lo tanto, las reivindicaciones modificadas están suficientemente divulgadas en la solicitud como corresponde a la contribución de la invención a la técnica.

En consecuencia, la solicitud cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486.

6. Sobre el Nivel Inventivo

El Examinador considera que las anteriores reivindicaciones 1 a 18 carecen de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1: “Therapeutic effect of anti-OX40L and anti-TNF- α Mabs in a murine model of chronic colitis” y D2: WO2017081320.

El Examinador afirma que la reivindicación 1 sería obvia a la luz del documento D1, en el que se describe la administración conjunta de MAbs anti-OX40L y anti-TNF- α en un modelo animal de la enfermedad de Crohn (resumen, página G598, columna derecha, apartados 2 y 3, resultados). Según el Examinador, la anterior reivindicación 1 no estaría vinculada a un efecto técnico tal que el problema técnico se formulara como la provisión de *una molécula de unión alternativa*. En este escenario, la persona normalmente experta en la materia estaría supuestamente motivada para incluir en el polipéptido (o construcción ISVD) que se dirige específicamente a TNF α y otro antígeno de interés de D2, un dominio de unión que se dirige específicamente a OX40L, tal como el mencionado en D1, con el fin de tratar una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria, para llegar al objeto de la reivindicación 1.

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a la reivindicación 1, se considera que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, por las siguientes razones:

La reivindicación 1 modificada se refiere a un polipéptido multiespecífico dirigido a OX40L y TNF- α basado en ISVDs que se unen a epítomos específicos en OX40L y TNF- α debido a secuencias CDR específicas:

un **primer ISVD** y un **segundo ISVD**, cada uno se une específicamente a **OX40L** y cada uno comprende

- i. una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7;
- ii. una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; y
- iii. una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

13; y

b. una **tercera ISVD** y una **cuarta ISVD**, cada una de las cuales se une específicamente al **TNF- α** y cada una de las cuales comprende

- iv. una CDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8;
- v. una CDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y
- vi. una CDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

En consecuencia, la reivindicación modificada define un **polipéptido** que comprende al menos **cuatro ISVD** en un **orden específico** (1º, 2º ISVD que se unen a OX40L; 3º, 4º ISVD que se unen a TNF- α) y que se unen simultáneamente a **epítomos específicos** en OX40L y TNF- α .

6.1. D1 aleja de la materia reivindicada

D1 se refiere a un artículo científico centrado en el efecto terapéutico de los mAbs anti-OX40L y anti-TNF- α en un modelo murino de colitis crónica (véase el título de D1). Para ello, los autores de D1 utilizan anticuerpos distintos dirigidos contra OX40L (RM134L) o TNF- α (MP6-XT22) que se evalúan, entre otros, en un modelo de ratón SCID (véase, por ejemplo, p. 5, para. 1 de D1).

6.2. Característica diferencial/efecto técnico

A diferencia de D1, la materia reivindicada se basa en un concepto completamente diferente en el que ambas dianas (es decir, OX40L, TNF- α) se unen simultáneamente utilizando un único polipéptido. Además, los ISVD reivindicados se definen mediante secuencias CDR específicas que dirigen el a epítomos específicos de OX40L y TNF- α , lo que permite la unión simultánea de ambas dianas.

Aunque cada uno de los anticuerpos anti-OX40L o anti-TNF- α en D1 puede unirse a la diana respectiva de forma independiente, los inventores de la presente solicitud han demostrado que la construcción ISVD multiespecífica se une **selectiva** y

simultáneamente a OX40L y TNF- α (véanse los Ejemplos 5, 6).

Específicamente, las secuencias CDR reivindicadas de la construcción multiespecífica permiten la unión **selectiva** a OX40L/TNF- α sin unión a dianas relacionadas de las mismas familias de proteínas (véase el Ejemplo 5).

Además, la construcción multiespecífica está dirigida a epítomos en OX40L/TNF- α permitiendo la unión **simultánea** (véase el Ejemplo 6). Los resultados mostrados en el sensorgrama (véase la Fig. 1) demuestran que ambas dianas (OX40L + TNF- α) se unen simultáneamente por la construcción multiespecífica que tiene las secuencias CDR reivindicadas.

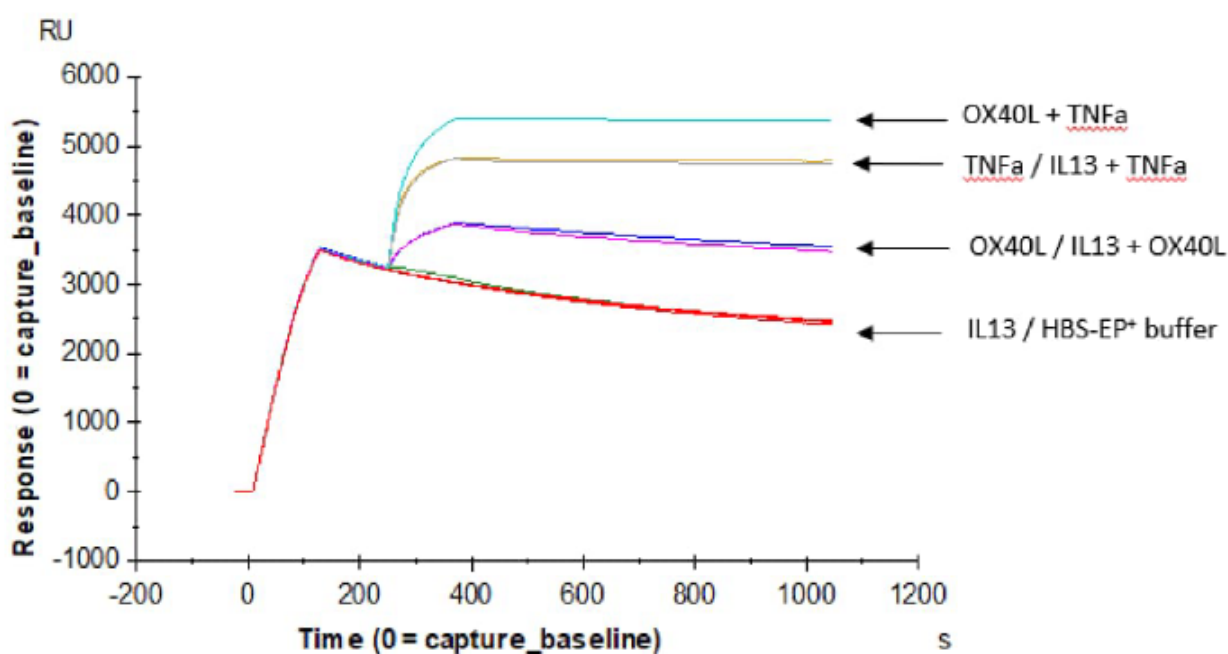


Fig. 1

Además, los inventores de la presente solicitud también confirmaron que la construcción multiespecífica es capaz de unirse **simultáneamente** a OX40L unido a membrana y a TNF- α soluble utilizando citometría de flujo de células CHO-K1 que expresan OX40L humano (véase la Fig. 2 mostrada a continuación).

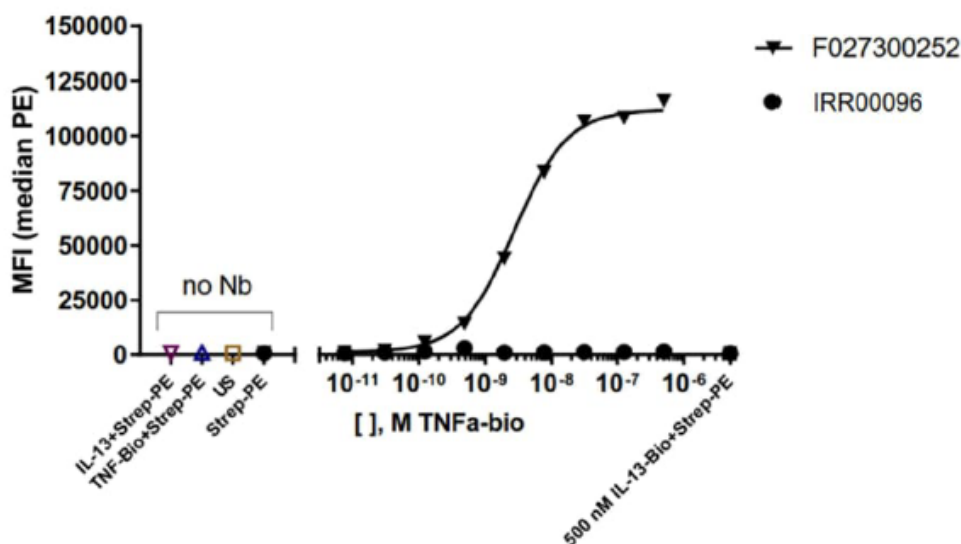


Fig. 2

La curva dosis-respuesta mostrada en la Fig. 2 demuestra que la construcción ISVD multispecífica con las secuencias CDR reivindicadas pueden unirse a OX40L unido a membrana y a TNF- α soluble **simultáneamente**, mientras que el control negativo IRR00094 no puede unirse.

En contraste con la opinión del Examinador, el objeto de las reivindicaciones modificadas no es meramente un polipéptido alternativo, sino que logra claramente un efecto inesperado en el sentido de que permite unirse **selectiva** y **simultáneamente** a OX40L y a TNF- α .

Así pues, el problema técnico objetivo puede formularse como la provisión de un polipéptido **mejorado**.

El problema se resuelve mediante la materia reivindicada relativa a un polipéptido que comprende al menos cuatro ISVD que tienen **secuencias CDR específicas** que se dirigen a **epítomos específicos** en OX40L y TNF- α permitiendo así una unión selectiva y simultánea.

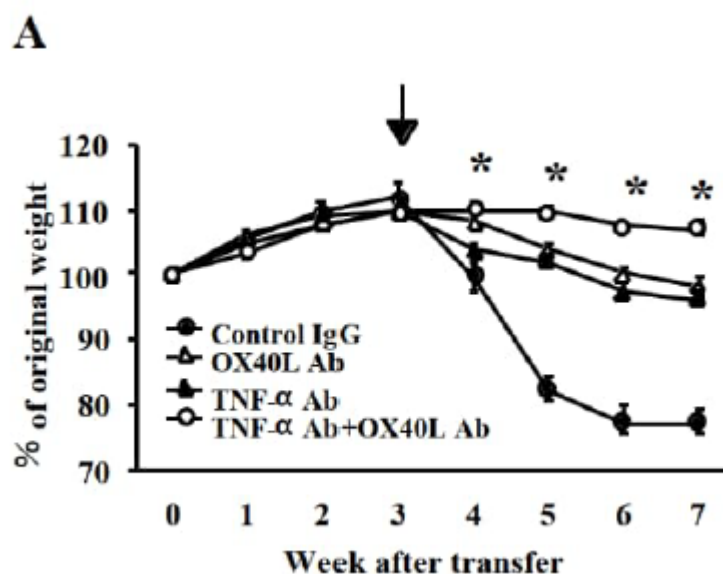
6.3. Obviedad

D1 no enseña y no proporciona indicación alguna sobre la invención reivindicada.

En concreto, D1 se centra en la evaluación de posibles opciones terapéuticas contra la colitis crónica utilizando un modelo murino. Los autores de D1 se basan en anticuerpos monoclonales conocidos contra OX40L (RM1345L) y TNF- α (MP6-XT22) y evalúan sus posibles efectos terapéuticos en el modelo murino. Basándose en el efecto aditivo mostrado para el tratamiento del anticuerpo anti-OX40L en combinación con un anticuerpo anti-TNF- α , los autores de D1 concluyen que:

- “nuestros hallazgos actuales sugieren que la regulación de la vía OX40/OX40L puede ser de una importancia clave en el tratamiento exitoso de la EC, y también el anti-OX40L en combinación con la terapia anti-TNF α puede ser útil para la EC refractaria”

(véase p. 13, último párrafo de D1, Fig. 4a mostrada a continuación)



Por lo tanto, los autores de D1 hacen una clara distinción entre la regulación de la vía OX40/OX40L que es de **importancia clave** y mediada por el anticuerpo anti-OX40L y la terapia anti-TNF α que también puede ser útil cuando se realiza en combinación con la regulación OX40/OX40L.

Así pues, D1 proporciona medios para lograr un efecto terapéutico en un modelo murino de ratón de colitis crónica basado en el tratamiento con **dos anticuerpos separados** que permiten unir sus dianas *independientemente* uno del otro.

Sin embargo, no hay indicador alguno en D1 que motive al experto a modificar el formato general de los anticuerpos monoclonales que ha demostrado lograr un efecto terapéutico.

Por el contrario, y como se ha mostrado anteriormente, la invención reivindicada proporciona un concepto completamente diferente en el sentido de que el polipéptido reivindicado permite unirse *selectiva y simultáneamente* a OX40L y TNF α .

Cuando se parte de D1 y se afronta el problema técnico objetivo, la persona experta trataría, en el mejor de los casos, de mejorar aún más la propiedad de cada anticuerpo por separado, centrándose en el anticuerpo anti-OX40L, que es de importancia clave.

Sin embargo, el experto no tendría una expectativa razonable de éxito de que un formato de anticuerpo dirigido a ambas dianas basado en los anticuerpos monoclonales de D1 permitiera una unión selectiva y simultánea. Únicamente las secuencias CDR específicas definidas en las reivindicaciones modificadas que se dirigen a epítomos específicos en OX40L y TNF α logran las propiedades de unión específicas respaldadas por las pruebas experimentales de la solicitud.

Por consiguiente, un experto no llegaría al objeto reivindicado de forma obvia basándose en D1.

6.4. D2 no remedia las deficiencias de D1

D2 describe la unión de los ISVD al TNF α .

Sin embargo, D2 no provee información alguna sobre los ISVD que se unen simultáneamente a TNF α y OX40L.

Por consiguiente, basándose en D2, el experto no tendría indicación alguna sobre cómo resolver el problema técnico objetivo de forma evidente, y mucho menos con

una expectativa razonable de éxito.

La objeción de nivel inventivo del Examinador se basa en el conocimiento retrospectivo de la presente solicitud y no refleja las expectativas del experto en la fecha de prioridad.

Tal como señala la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y de Modelo de Utilidad, el examen de patentabilidad utilizando un enfoque retrospectivo no es aceptado¹, precisamente porque al partirse del conocimiento de la invención, todo resulta obvio. El Examinador debe hacer el esfuerzo de colocarse en la posición de los inventores, en el momento real en el que buscaban la solución al problema técnico de la invención, sin el conocimiento de la solución propuesta.

En consecuencia, la reivindicación modificada implica nivel inventivo.

6.5. Anterior reivindicación 16 (nueva reivindicación 21)

El Examinador también ha formulado una objeción contra el método de producción de la reivindicación 16 basado en D2 en combinación con D1 sosteniendo que

- *“la persona normalmente versada en la materia emplearía las enseñanzas relacionadas con que el bloqueo de OX40L (mediante un anti-OX40L), especialmente en combinación con el bloqueo de TNF- α (mediante un anti-TNF- α), puede ser una estrategia prometedora para la intervención terapéutica de la enfermedad de Crohn del D1 y las metodologías para producir dominios variables únicos de inmunoglobulina (ISVDs), en donde dichos ISVD se pueden dirigir específicamente a TNFa y a otro antígeno de interés, como las mencionadas en D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 16”*

El Solicitante discrepa respetuosamente de la opinión del Examinador por las siguientes razones.

La secuencia CDR específica de los al menos cuatro ISVD, tal como se indica en la reivindicación modificada 1, no se divulga en ninguno de los documentos citados.

¹ SIC. Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. 2023. Sección 5.7.5.3.

De lo anterior se deduce que estas secuencias CRD están relacionadas con una mejora al permitir que el polipéptido se una *selectiva y simultáneamente* a OX40L **y** TNF α .

Por lo tanto, un polipéptido que comprende los ISVD que tienen estas secuencias CDR es inventivo en vista de los documentos citados.

En consecuencia, cualquier método dirigido a la producción de los polipéptidos **específicos** de la invención según se recita en la reivindicación 21 modificada (anterior reivindicación 16), es también inventivo debido a la limitación al polipéptido inventivo según se recita *inter alia* en la reivindicación 1 modificada.

Por lo tanto, el pliego de reivindicaciones es inventivo a la luz de D1 y/o D2, de acuerdo con lo indicado en el Artículo 18 de la Decisión 486.

7. 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.

8. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veinticinco (25) reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.
- Copia del recibo por concepto de presentación de siete (7) reivindicaciones adicionales a la décima (10).
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

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

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/jms
P5793



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0008576

Recibo: 25-110181

Fecha: 20/01/2025

CASTELLANOS & CO

NI: 8.001.746.411

Consignación No: 1064281

Patente PCT

POLIPÉPTIDOS QUE COMPRENDEN DOMINIOS VARIABLES ÚNICOS DE INMUNOGLOBULINA DIRIGIDOS A TNF? Y OX40L

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí½cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	7	\$ 57,000	\$ 399,000
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,530,000	\$ 1,530,000
3	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 226,000	\$ 226,000
TOTAL					\$ 2,155,000