

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”**

Solicitantes: **SANOFI**

ABLYNX NV

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 las sociedades solicitantes del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 4720** notificado el 8 de abril de 2025 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones para superar las objeciones de claridad y falta de soporte de la descripción

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 15 reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

- Se ha limitado el alcance de las reivindicaciones y en particular, del polipéptido objeto de protección, con el fin de reflejar aún más fielmente la estructura del polipéptido ensayado experimentalmente. A este respecto, la reivindicación 1 define además la presencia de una ISVD que se une a la albúmina sérica humana, así como el orden de las ISVD en el polipéptido reivindicado. El orden específico de los ISVD está vinculado a un efecto inesperado y apoya claramente la presencia de una actividad inventiva a la vista de los

documentos citados, como se demuestra más adelante.

En consecuencia, la reivindicación modificada define todas las características esenciales necesarias para lograr un efecto técnico sorprendente. Una limitación adicional a la secuencia de longitud completa del polipéptido probado experimentalmente privaría al solicitante de una recompensa justa por divulgar la invención al público, ya que permitiría a cualquier tercero generar un polipéptido que permitiera unirse simultáneamente a OX40L y TNF- α basándose en la enseñanza de la solicitud sin caer dentro de una reivindicación tan estrecha, por ejemplo, debido a una simple mutación conservadora puntual en la región FR.

- Con respecto a la falta de soporte de la descripción, se aclara que el polipéptido reivindicado refleja una generalización admisible del polipéptido probado experimentalmente mediante la definición de las secuencias de aminoácidos específicas de la región CDR de cada ISVD.

Por consiguiente, una persona versada en la materia puede trabajar fácilmente la materia reivindicada basándose en la información proporcionada en la solicitud y utilizando conocimientos generales comunes.

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

2. Claridad y concisión del pliego de reivindicaciones

El examinador considera que el conjunto de reivindicaciones no es claro ni conciso. A este respecto, mi representada pone de presente lo siguiente:

Claridad: generalización razonable

El examinador ha considerado que la reivindicación 1 sería poco clara y no está respaldada por la descripción. Según el examinador, el solicitante debería restringir la reivindicación a una generalización razonable de los polipéptidos explorados, teniendo en cuenta lo que se ve soportado en la descripción.

Las reivindicaciones se han modificado y se formulan las siguientes observaciones:

La disposición específica de los ISVD, tal como se ejemplifica en la solicitud, representa una aportación a la técnica que justifica el alcance de las reivindicaciones y constituye una generalización razonable. Una persona versada en la materia es capaz de llevar a cabo la invención reivindicada basándose en la divulgación contenida en la solicitud junto con el conocimiento general común.

En consecuencia, las demandas modificadas cumplen los requisitos de claridad conforme a las normas jurídicas aplicables.

No Limitación a la secuencia completa

El examinador considera que sólo la secuencia de longitud completa de la construcción ISVD F027300252 permitiría al experto generar un polipéptido capaz de unirse simultáneamente a hOX40L, hTNF- α .

Discrepamos respetuosamente de la opinión del Examinador por las siguientes razones:

La región marco (FR) no es esencial para la unión a los epítomos específicos de OX40L o TNF- α . Una persona versada en la materia puede generar ISVD que se unan a estos epítomos basándose únicamente en las secuencias que definen las regiones determinantes de la complementariedad (CDR), ya que estos residuos forman el paratopo responsable de reconocer los residuos del epítomo en las proteínas diana. Aunque la FR puede influir en *la afinidad de unión*, es evidente para el experto que *la especificidad de unión viene determinada por la secuencia de aminoácidos de las CDR*.

Por lo tanto, no se requiere la incorporación de la región FR, ya que las reivindicaciones se limitan a ISVDs que se unen específicamente a OX40L y/o TNF- α como se define en las mismas.

Porcentaje de identidades

Se han eliminado las reivindicaciones 4, 11 y 13 para superar las objeciones formuladas a las mismas.

Aumento de la semividua

Se han eliminado las reivindicaciones 6 y 7 para superar las objeciones formuladas a las

mismas.

Dependencias de las solicitudes

El examinador considera que la reivindicación 7 no está clara debido a las dependencias de la reivindicación.

Tras la modificación, la objeción del examinador queda sin objeto.

Error de traducción

Se ha reemplazado la expresión "seralbúmina humana" por "seroalbúmina humana".

Concisión

El examinador considera que las reivindicaciones 9 y 10 no son concisas. Tras la modificación, la objeción se debe tener por superada.

Componentes reivindicados

El examinador considera que las reivindicaciones 17, 18, 23 a 25 son poco claras y no se apoyan en la descripción porque no se definen todos los componentes del producto reivindicado. Además, no se presentan pruebas de la obtención de ninguna composición con ningún excipiente y/o adyuvante.

A este respecto, se pone de presente que no es necesario que la composición se mencione explícitamente en la especificación para que esté respaldada, ya que los polipéptidos que componen la composición están plenamente respaldados en la descripción. Dado que estos polipéptidos proporcionan las características técnicas esenciales que confieren novedad y actividad inventiva, pueden incluirse en el conjunto de reivindicaciones. Asimismo, una persona versada en la materia es capaz de obtener las composiciones, basándose en sus conocimientos medios.

Pasos del método

El examinador considera que las reivindicaciones 21 y 22 no son claras porque no definen un método para producir un polipéptido, en términos de sus características técnicas esenciales completas.

Teniendo en cuenta que las reivindicaciones 20 y 21 se han combinado (véase la reivindicación 12 modificada) definiendo los pasos de:

- expresar un ácido nucleico que codifica para el polipéptido de la invención y
- aislar / purificar el polipéptido.

En consecuencia, la reivindicación modificada define todas las características esenciales que son necesarias para producir un polipéptido de la invención y la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Condiciones supuestamente confusas

Se han eliminado las expresiones como "*uno o más*", "*de más de*" y "*al menos*" y en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3. Sobre el Nivel Inventivo

El Examinador considera que la solicitud de patente carece 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 D3: WO2011073180 para las reivindicaciones 1 a 20, 23 a 25 y del documento D2: WO2017081320, para las reivindicaciones 21 y 22.

Nivel inventivo

La actividad inventiva de la **reivindicación 1** se examinó a la vista de los documentos D1 y D3, con los siguientes resultados:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un polipéptido que comprenda al menos cuatro dominios variables de inmunoglobulina (ISVD) que comprenden tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR1 a CDR3, respectivamente); y donde:	MAbs combinación de anticuerpos monoclonales que comprende. (Página G598, Col. Derecha, párrs. 2 y 3 - Resultados).	Multiespecífico polipéptido multivalente que comprende una inmunoglobulina variable dominios (ISVDs) conectados a través de uno o más enlazadores peptídicos que comprenden (Páginas 224 a 22, Reivindicaciones. 1 a 30).
a. un primer ISVD y un segundo ISVD, cada uno de los cuales está específicamente ligado a a OX40L y cada uno comprende i. Una CDR1 que comprenda 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	Un anticuerpo MAb que se une específicamente al antígeno OX40L. (Página G598, Col. Derecha, párr. 2 y 3 - Resultados).	Dos ISVD idénticos que se unen específicamente a OX40L (Páginas 202 y 203, Ejemplo 7). La ISVD comprende una CDR1 de SEQ ID NO: 133 a 139; una CDR2 de SEQ ID NO: 147 a 153; y una CDR3 de SEQ ID NO: 161 a 167. (Página 62, Tabla B-1).
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	Anticuerpo MAb que se une específicamente al antígeno TNF- α . (Página G598, Col. Derecha, Párrafos 2 y 3 - Resultados).	El polipéptido comprende dominios dominios variables de inmunoglobulina únicos (ISVDs) dirigidos a otros antígenos de interés (Páginas 224 a 227, Reivindicaciones. 1 a 30).

vi. Una CDR3 que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.		
--	--	--

El examinador ha considerado que la persona normalmente experta en la materia estaría motivada para incluir en el polipéptido (o construcción ISVD) que se dirige específicamente a OX40L y otro antígeno de interés de D3, un dominio de unión que se dirige específicamente a TNF- α , como se menciona en D1, con el fin de tratar una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria, a fin de llegar a la materia de la reivindicación 1. Por lo tanto, se considera obvio.

Discrepamos respetuosamente de la opinión del Examinador por las siguientes razones:

En general, la objeción de actividad inventiva basada en una combinación de D1 con D3 se basa en el conocimiento retrospectivo de la presente invención y no refleja la expectativa y comprensión del experto en la fecha de prioridad.

D1 enseña el alejamiento de la materia reivindicada

D1 se refiere a un artículo científico centrado en el efecto terapéutico de los anti-OX40L y anti-TNF-mAbs en un modelo murino de colitis crónica (véase el título de D1). A tal fin, 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, 1^{er}parr. D1).

Característica diferencial / efecto técnico

A diferencia de D1, el objeto reivindicado se basa en un concepto completamente diferente en el que ambas dianas (es decir, OX40L, TNF- α) se unen simultáneamente utilizando un *único polipéptido que tiene ISVDs que se unen a OX40L, TNF- α y albúmina sérica humana en un **orden específico*** y que permiten unir epítopos

específicos en estos antígenos debido a las **secuencias CDR específicas** como se define en las reivindicaciones modificadas.

El polipéptido reivindicado consigue un efecto sorprendente

Sin consentir la opinión del Examinador y simplemente para avanzar en el procedimiento, la reivindicación 1 ha sido modificada y define además el **orden específico** de los ISVDs reivindicados, de tal manera que los ISVDs contra OX40L se sitúan en el N-terminal, además de incluir un ISVD que se une a la albúmina sérica humana.

Basándose en las pruebas experimentales proporcionadas en la solicitud, el experto sabe que la potencia de los polipéptidos que comprenden 2 ISVDs contra OX40L y 2 ISVDs contra TNF- α está influenciada por la ISVD que está situada en la posición N-terminal (véase la Tabla 3, mostrada a continuación).

Específicamente, se ha demostrado que los polipéptidos que tienen los ISVDs contra OX40L en el N-terminal (véase por ejemplo F027300252, **F027301097**) tienen una **alta potencia** en comparación con los polipéptidos que tienen los ISVDs contra TNF- α en el N-terminal (véase por ejemplo F027300659, F027301100).

Construct ID	BB1	linker 1	BB2	linker 2	BB3	linker 3	BB4	linker 4	BB5	OX40L PBMC assay (IC50, pM)	Ratio IC50 anti-hOX40L reference mAb/ ISVD construct
F027300229	1E07/1	35GS	1C02/1	9GS	ALB	9GS	1C02/1			51500	0.09
F027300232	1C02/1	9GS	ALB	9GS	1C02/1	35GS	1E07/1			86000	0.05
F027300252	1E07/1	9GS	1E07/1	9GS	1C02/1	9GS	ALB	9GS	1C02/1	1090	10.0
F027300659	1C02/1	9GS	ALB	9GS	1C02/1	9GS	1E07/1	9GS	1E07/1	4820	0.50
F027301097	1E07/1	35GS	1E07/1	35GS	1C02/1	9GS	ALB	9GS	1C02/1	866	2.00
F027301100	1C02/1	9GS	ALB	9GS	1C02/1	35GS	1E07/1	35GS	1E07/1	6520	0.67

En consecuencia, los presentes inventores han revelado **sorprendentemente** que la potencia de un polipéptido multiespecífico **cambia drásticamente incluso si** se utilizan los mismos ISVDs contra OX40L / TNF-a y que los ISVDs contra OX40L deben localizarse en el N-terminal.

Además, el experto en la materia deduce de forma creíble de los resultados proporcionados en la sección experimental que el **orden** de los ISVD, así como la **especificidad de unión** del ISVD determinada por la secuencia de aminoácidos de la región CDR, son relevantes para lograr el efecto técnico.

Este hallazgo inesperado no se muestra ni se sugiere en los documentos citados.

Evidentemente, los documentos citados se refieren a resultados técnicos distintos que el experto no combinaría de manera obvia. Únicamente basándose en el conocimiento retrospectivo de la presente invención, los documentos no relacionados se citaron y se combinaron de una manera no permitida por el examinador.

Por lo tanto, contrariamente a la opinión del examinador, un experto no llegaría al objeto reivindicado de forma obvia.

Obviedad

Una vez más, D1 no enseña y no proporciona ninguna indicación sobre la invención reivindicada.

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 ningún indicador 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. Sólo las **secuencias CDR específicas** definidas en las reivindicaciones modificadas que se dirigen a epítomos específicos en OX40L y TNF α y que están dispuestas en el **orden** definido en las reivindicaciones modificadas 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.

D3 no remedia las deficiencias de D1

D3 describe una **pluralidad de ISVD contra OX40L** que pueden estar presentes en **varios formatos**, como polipéptidos monovalentes o multivalentes.

A este respecto, el experto sabe que

*"cuando se hace referencia a un polipéptido multivalente o multiespecífico **específico** de la invención, debe tenerse en cuenta que esto abarca **cualquier orden o disposición de los Nanobodies pertinentes**, a menos que se indique explícitamente lo contrario."*

(véase p. 127, último párrafo del documento WO2011-073180)

D3 describe generalmente polipéptidos multiespecíficos que tienen un dominio de unión contra dianas distintas de OX40L.

Sin embargo, D1 **carece** de un dominio de unión frente al TNF- α .

En consecuencia, existen diversos ISVD que se unen a OX40L y diversos ISVD que se unen a TNF- α en el estado de la técnica, y los expertos en la materia anteriores a la solicitud objeto de examen no están motivados ni son capaces de realizar tal cadena de selecciones y combinaciones específicas de estas referencias para llegar a la materia reivindicada de manera obvia, y mucho menos con una expectativa razonable de éxito.

En ausencia del conocimiento retrospectivo de la presente invención, la persona versada en la materia no llegaría al objeto de la reivindicación 1 modificada de manera obvia.

Del mismo modo, el método de producción definido en **la reivindicación 12 modificada** también es inventivo porque el experto no obtendría el polipéptido

reivindicado de manera obvia. En consecuencia, un método de producción para este polipéptido inventivo no puede ser obvio a la vista de los documentos citados.

En consecuencia, la materia mate definida en las reivindicaciones modificadas implica una actividad inventiva.

Por lo tanto, el pliego de reivindicaciones es inventivo a la luz de D1, D2 y/o D3 de acuerdo con lo indicado en el Artículo 18 de la Decisión 486.

4. Conclusión

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

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por quince (15) 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

Bogotá, D.C.

MCA/mgm

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: 25-172337
Fecha: 06/08/2025

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 1145281
CUS: 1683550127

Patente PCT
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-?LFA

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	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 225,000

Página 1

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400