

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

Señor(a)
PFIZER INC.
patents@olartemoure.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2015/054829				
Fecha de Presentación Internacional	26 de junio de 2015				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2017/0000016	3 de enero de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0000016	3 de enero de 2017
	NC2017/0000016	10 de mayo de 2017
	NC2017/0000016	4 de septiembre de 2018
Dibujos:	NC2017/0000016	3 de enero de 2017
Secuencias:	NC2017/0000016	3 de enero de 2017

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

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

Respuesta del Solicitante:	NC2017/0000016	4 de septiembre de 2018
Prioridades:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/019,762 Fecha: 1 de julio de 2014 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/148,920 Fecha: 17 de abril de 2015	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art 34 D 486 y/o Art 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas a las reivindicaciones bajo el radicado N° NC2017/0000016 del 4 de septiembre de 2018, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. 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, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que 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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 43 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0000016 del 4 de septiembre de 2018).

Título de la solicitud: "DIACUERPOS HETERODIMÉRICOS BIESPECÍFICOS CAPACES DE UNIRSE EN FORMA ESPECÍFICA A UN EPÍTOPO DE P-CADHERINA Y A UN EPÍTOPO DE CD3 QUE COMPRENDE UNA PRIMERA CADENA POLIPEPTÍDICA Y UNA SEGUNDA CADENA POLIPEPTÍDICA Y

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

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS” (Rad. N° NC2017/0000016 del 10 de mayo de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar diacuerpos heterodiméricos biespecíficos que superen los desafíos asociados con la generación de anticuerpos biespecíficos y proporcionen agentes altamente precisos y potentes que se unan a células tumorales que expresan un antígeno blanco y que activen las células T a través del receptor CD3.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un diacuerpo heterodimérico biespecífico capaz de unirse en forma específica a un epítipo de P-cadherina y a un epítipo de CD3 que comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, en donde: a) el primer polipéptido comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal: i) un Dominio 1, que comprende un sub-Dominio 1A y un sub-Dominio 1B, y ii) un primer dominio promotor del heterodímero; y b) la segunda cadena polipeptídica comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal: i) un Dominio 2, que comprende un sub-Dominio 2A y un sub-Dominio 2B y ii) un segundo dominio promotor del heterodímero, y en donde el sub-Dominio 1A y el sub-Dominio 2A forman un dominio de unión VL/VH de P-cadherina que comprende un dominio variable pesado (VH) de un anticuerpo anti-P-cadherina (VH de P-CAD) y un dominio variable liviano (VL) de un anticuerpo anti-P-cadherina (VL de P-CAD), y el sub-Dominio 1B y el sub-Dominio 2B forman un dominio de unión VL/VH de CD3 que comprende un dominio VL de un anticuerpo anti-CD3 (VL de CD3) y un dominio de unión a VH de un anticuerpo anti-CD3 (VH de CD3); o en donde el sub-Dominio 1A y el sub-Dominio 2A forman un dominio de unión VL/VH de CD3 que comprende una VL de CD3 y una VH de CD3, y el sub-Dominio 1B y el sub-Dominio 2B forman un dominio de unión VL/VH de P-cadherina que comprende una VH de P-CAD y una VL de P-CAD y en donde las primeras y segundas cadenas polipeptídicas comprenden: (...)

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

1. Las reivindicaciones 1, 2, 31 y 32 no son concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a un anticuerpo heterodimérico biespecífico que no se define mediante su estructura completa ya que no se incluyen las secuencias para el dominio de unión a CD3, en tanto que, el dominio de unión a P-Cadherina pretende definirse mediante secuencias para sus seis CDR's, que comprenden residuos de tipo " $X_{L1.1}, (...) X_{H3.9}$ ", todos los cuales son de tipo variable y comprenden hasta veintiún posibles aminoácidos sustituyentes para cada una de las posiciones de cada CDR de unión al antígeno, por lo que la reivindicación incluiría una infinidad de estructuras para cada región determinante de complementariedad en cada uno de los dominios VL y VH de unión a P-CAD, eso sin mencionar que podría comprender cualquier tipo de región VL y VH para la unión a CD3; es decir que, la solicitud reivindica un anticuerpo con una infinidad de posibles estructuras todas las cuales no se han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante incluir las secuencias precisas todos los CDR's de unión, de acuerdo con la tabla 6 evitando definirlos por posibilidades dentro de cualquiera de los 32 residuos de aminoácidos así como también referir la estructura completa de la molécula de unión la cual incluye también las secuencias de los 6 CDR's del brazo de unión al antígeno CD3.
- 2.
3. Las reivindicaciones 4 a 7 no son claras ya que pretenden caracterizar los dominios y/o subdominios o sus componentes como lo son las regiones variables de cadena ligera y pesada de unión a CD3 o a P-cadherina, los dominios de promoción de heterodímeros, sin referir ninguna característica esencial como lo es alguna secuencia de aminoácidos que los defina. Se recuerda al solicitante que un dominio estructural de una molécula de anticuerpo debe caracterizarse por sus secuencias completas de aminoácidos.
4. La reivindicación 8 no es concisa ya que se refiere a modificaciones de aminoácidos en las regiones Fc de IgG del dominio promotor de heterodímeros las cuales no so referidas por su posición y por el aminoácido sustituyente. Se sugiere al solicitante incluir dichas características.
5. Las reivindicaciones 8 y 13 no son concisas ya que emplean los términos "*al menos*" y "*opcionalmente*" que se consideran imprecisos y no permiten establecer la estructura exacta de la molécula reivindicada. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

Página 4 de 14

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

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

6. La reivindicación 15 no es concisa ya que se refiere a un anticuerpo biespecífico heterodimérico, el cual se caracteriza por la expresión: *“demuestra una vida media cerca y tumoral extendida, o demuestra una EC50 inferior en presencia de (...)”* que se considera un resultado a alcanzar y no define al anticuerpo reivindicado, puesto que la reivindicación incluiría cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Se sugiere referir las características estructurales como lo son las secuencias de los cuatro dominios variables de cadena ligera y pesada de unión a CD3 y a P-cadherina, o las secuencias de las dos cadenas polipeptídicas que conforman la molécula biespecífica
7. Las reivindicaciones 16, 17, 25, 34 a 36 y 39 presentan errores de dependencia ya que sus características técnicas esenciales no corresponden con las características señaladas en las reivindicaciones independientes, por lo que en realidad corresponden a objetos diferentes o deberían presentarse como reivindicaciones independientes, esto ya que se refieren a un CDR1 de cadena pesada (VH) SEQ ID NO: 25 el cual comprende cinco residuos de aminoácidos, y que no coincide con la formula general suministrada en las respectivas reivindicaciones independientes 1 y 31 que señala que dicho CDR1 de cadena pesada comprende diez residuos de aminoácidos o, se refieren al anticuerpo mediante su capacidad de competir por la unión al antígeno sin incluir la estructura del objeto reivindicado. Se sugiere al solicitante ajustar la dependencia de las reivindicaciones.
8. La reivindicación 23 no es clara ya que se refieren a las secuencias de las primeras y segundas cadenas polipeptídicas con referencia a la descripción como “Figuras 30A, 30B, 31A, 31B, 32A o 32B”. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser autosuficientes, por lo que los polipéptidos deben definirse a través de sus secuencias de aminoácidos y no mediante referencia a elementos de la descripción o los dibujos.
9. Las reivindicaciones 25 y 39 no son concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a un diacuerpo heterodimérico que pretende definirse mediante la expresión: *“compite por la unión al diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquier de las reivindicaciones 1 a 24”* la cual no define a la molécula reivindicada puesto que incluiría cualquier alternativa presente o futura que cumpla con dicha condición, dentro de las cuales se encuentran una infinidad de estructuras todas las cuales no han sido

Página 5 de 14

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

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante evitar las expresiones ambiguas que impidan establecer la estructura precisa de la molécula, sustituyéndolas por las características esenciales estructurales.

10. Las reivindicaciones 33 y 37 no son concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a las regiones variables de cadena ligera o pesada de un anticuerpo mediante la expresión: “y/o” la cual contempla anticuerpos con una única región variable de cadena ligera o pesada, los cuales no han sido explorados en la solicitud. Se sugiere al solicitante eliminar la opción “o” para que sea posible establecer de manera precisa la estructura de los anticuerpos reclamados.
11. Las reivindicaciones 34 y 35 no son concisas ya que son redundantes y reclaman un anticuerpo heterodimérico biespecífico por las mismas características técnicas. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que reclamen los mismos objetos sin adicionar características técnicas.
12. Las reivindicaciones 26 y 40 no son claras ya que se refiere a una composición farmacéutica la cual se define por la expresión: “*comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del diacuerpo (...)*” la cual hace referencia implícita a la administración de dicha composición o a un método de tratamiento. Se sugiere eliminar dicha expresión de las reivindicaciones para evitar referir materia no patentable.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla (ó reproducirla), ya que se reivindican anticuerpos heterodiméricos biespecíficos que comprenden cualquier dominio de unión a CD3 y un dominio de unión a P-CAD que se define mediante secuencias variables para sus seis CDR's, en donde cada posición contempla hasta veintiún posibles aminoácidos sustituyentes, es decir que se reclaman una infinidad de estructuras para cada región determinante de complementariedad en cada uno de los dominios VL y VH de unión a P-CAD, todas las cuales no se han sido exploradas en la solicitud y para las cuales no puede establecerse una funcionalidad asociada. Es importante mencionar que únicamente existen pruebas técnicas que demuestran la unión a los antígenos CD3 y P-CAD, así como a modelos celulares tumorales que expresan estos antígenos para los

Página 6 de 14

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

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

anticuerpos biespecíficos que comprenden una región variable de cadena ligera de unión a P-CAD con las SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 o 23, una región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 45 ó 46, un región variable de cadena ligera de unión a CD3 SEQ ID NO: 47 y una región variable de cadena pesada de unión a CD3 SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la prioridad: 01 de julio de 2014 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2012018687	"Covalent diabodies and uses thereof"	09/Febrero/2012
D2	WO2006114704	"P-cadherin antibodies"	02/Noviembre/2006

El documento D1¹ divulga moléculas de diacuerpo y los usos de estos en el tratamiento de una variedad de enfermedades y desordenes, incluyendo desordenes inmunológicos, enfermedades infecciosas, intoxicación y cánceres (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga anticuerpos y porciones de unión al antígeno que se unen a P-cadherina e inhiben la función de la P-cadherina, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican dichas inmunoglobulinas y las composiciones que las comprenden (Pág. 1, Resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Un diacuerpo heterodimérico biespecífico capaz de unirse en forma específica a un epítipo de P-cadherina y a un epítipo de CD3 que*

1 <https://patents.google.com/patent/WO2012018687A1/en?q=WO2012018687A1>

2 <https://patents.google.com/patent/WO2006114704A2/en?q=WO2006114704>

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

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, en donde: (...)” (Radicado N°. NC2017/0000016 del 4 de septiembre de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Un diacuerpo heterodimérico biespecífico capaz de unirse en forma específica a un epítipo de P-cadherina y a un epítipo de CD3 que comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, en donde:	Una molécula de diacuerpo que comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica (Pág. 249, Rev. 7) que puede estar dirigida a un determinante de superficie como CD3 (Pág. 2, Párr. [0004]) en donde:	Un anticuerpo biespecífico de tipo diacuerpo (Pág. 33, Párr. [10]) que comprende un fragmento de unión a P-cadherina en donde (Pág. 69, Rev. 1)
a. el primer polipéptido comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal: i. un Dominio 1, que comprende un sub-Dominio 1A y un sub-Dominio 1B, y ii. un primer dominio promotor del heterodímero; en donde el sub-Dominio 1A y el sub-Dominio 2A forman un dominio de unión VL/VH de P-cadherina que comprende un dominio variable pesado (VH) de un anticuerpo anti-P-cadherina (VH de P-CAD) y un dominio variable liviano (VL) de un anticuerpo anti-P-cadherina (VL de P-CAD), o en donde el sub-Dominio 1A y el sub-Dominio 2A forman un dominio de unión VL/VH de CD3 que comprende una VL de CD3 y una VH de CD3, y	La primera cadena polipeptídica comprende: (i) un primer dominio que comprende una región de unión de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para un primer epítipo y (ii) un segundo dominio que comprende una región variable de cadena pesada de unión a un segundo epítipo (VH2); en donde el primer dominio y el segundo dominios están covalentemente unidos de tal manera que no se asociación para formar un sitio de unión y donde el primer y quinto dominio (VH1) y (VL1) forman un sitio de unión a un primer epítipo (Pág. 249, Rev. 7)	El fragmento de unión a P-cadherina comprende un dominio VH SEQ ID NO: 13 y un dominio VL SEQ ID NO: 22 (Pág. 70, Rev. 4).

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

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

b. la segunda cadena polipeptídica comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal: i. un Dominio 2, que comprende un sub-Dominio 2A y un sub-Dominio 2B y ii. un segundo dominio promotor del heterodímero, en donde el sub-Dominio 1B y el sub-Dominio 2B forman un dominio de unión VL/VH de CD3 que comprende un dominio VL de un anticuerpo anti-CD3 (VL de CD3) y un dominio de unión a VH de un anticuerpo anti-CD3 (VH de CD3) o, el sub-Dominio 1B y el sub-Dominio 2B forman un dominio de unión VL/VH de P-cadherina que comprende una VH de P-CAD y una VL de P-CAD.	Una segunda cadena polipeptídica que comprende: (i) un cuarto dominio que comprende una región variable de unión de cadena liviana (VL2) de una segunda inmunoglobulina y un quinto dominio que comprende una región variable de unión de cadena pesada (VH1), en donde el cuarto y quinto dominio se unen covalentemente pero no forman un sitio de unión a un epítipo y donde el segundo y cuarto dominio (VL2) y VH2) forman un sitio de unión a un segundo epítipo (Pág. 249, Rev. 7)	Un dominio de unión a otro antígeno (Pág. 33, Párr. [10]).
en donde las primeras y segundas cadenas polipeptídicas comprenden: i. una secuencia de la CDR1 VL de P-CAD que comprende: (...)	No se menciona	En el dominio de unión al antígeno comprende un VH CDR1 SEQ ID NO: 24, un VH CDR2 SEQ ID NO: 25, un CH CDR3 SEQ ID NO: 26-37 y 91-256 (Pág. 69, Rev. 8) y un VL CDR1 SEQ ID NO: 38, un VL CDR2 SEQ ID NO: 39 y un VL CDR3 SEQ ID NO: seleccionado de las SEQ ID NO: 40-47 y 257-319 o cualquier CDR con sustituciones conservativas con dichas secuencias. (Pág., 69, Rev. 9)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, una molécula de diacuerpo que comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica (Pág. 249, Rev. 7) que puede estar dirigida a un determinante de superficie como CD3 (Pág. 2, Párr. [0004]) en donde la primera cadena polipeptídica comprende: (i) un

Página 9 de 14

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

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

primer dominio que comprende una región de unión de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para un primer epítipo y (ii) un segundo dominio que comprende una región variable de cadena pesada de unión a un segundo epítipo (VH2); en donde el primer dominio y el segundo dominios están covalentemente unidos de tal manera que no se asociación para formar un sitio de unión y donde el primer y quinto dominio (VH1) y (VL1) forman un sitio de unión a un primer epítipo (Pág. 249, Rev. 7) una segunda cadena polipeptídica que comprende: (i) un cuatro dominio que comprende una región variable de unión de cadena liviana (VL2) de una segunda inmunoglobulina y un quinto dominio que comprende una región variable de unión de cadena pesada (VH1), en donde el cuarto y quinto dominio se unen covalentemente pero no forman un sitio de unión a un epítipo y donde el segundo y cuarto dominio (VL2) y VH2) forman un sitio de unión a un segundo epítipo y en donde el primer dominio o segundo dominio de dicho diacuerpo comprende un separador “E coil” o “K coil” (Pág. 249, Rev. 7).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el diacuerpo biespecífico divulgado en D1 consiste en que el diacuerpo de la solicitud tiene un dominio de unión al antígeno P-cadherina que comprende: un CDR1 VL de 13 residuos de aminoácidos, un CDR2 VL de 11 residuos de aminoácidos, un CDR3 VL con 10 residuos de aminoácidos, un CDR1 VH con 10 residuos de aminoácidos, un CDR2 VH con 17 residuos de aminoácidos y un CDR3 VH con 9 residuos de aminoácidos, en donde cada aminoácido puede comprender entre 1 a 21 posibles residuos de aminoácidos sustituyentes en cada una de las posiciones.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un diacuerpo que comprenda un dominio de unión a P-cadherina, toda vez que no es posible establecer la estructura completa del anticuerpo biespecífico, ya que (i) no se incluye ninguna secuencia que defina el dominio de unión a CD3 y (ii) se incluyen una cantidad indeterminada de secuencias para el dominio de unión a P-CAD resultantes de las permutaciones de aminoácidos sustituyentes para cada CDR de unión, todas las cuales no han sido desarrolladas y evaluadas y por lo tanto no es posible establecer alguna funcionalidad para las mismas, como tampoco es posible relacionarlas con las estructuras que se muestran en los ejemplos 3 – 15, ya que existe una gran divergencia estructural.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el diacuerpo biespecífico conocido en D1 para obtener un diacuerpo biespecífico alternativo.

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

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

Sin embargo, un anticuerpo biespecífico de tipo diacuerpo (Pág. 33, Párr. [10]) que comprende un fragmento de unión a P-cadherina en donde (Pág. 69, Rev. 1) el fragmento de unión a P-cadherina comprende un dominio VH SEQ ID NO: 13 y un dominio VL SEQ ID NO: 22 (Pág. 70, Rev. 4) y un dominio de unión a otro antígeno (Pág. 33, Párr. [10]), ya había sido divulgado en el documento D2 que menciona que el dominio de unión al antígeno puede comprender un VH CDR1 SEQ ID NO: 24, un VH CDR2 SEQ ID NO: 25, un CH CDR3 SEQ ID NO: 26-37 y 91-256 (Pág. 69, Rev. 8) y un VL CDR1 SEQ ID NO: 38, un VL CDR2 SEQ ID NO: 39 y un VL CDR3 SEQ ID NO: seleccionado de las SEQ ID NO: 40-47 y 257-319 o cualquier CDR con sustituciones conservativas en dichas secuencias. (Pág. 69, Rev. 9); el documento D2 también menciona que el anticuerpo se une a P-cadherina con un Kd de m50nm o menos y tiene un Koff para la P-cadherina igual a $0,01^{s^{-1}}$ o menos (Pág. 69, Rev. 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría dominios de unión a P-cadherina que comprendan CDR's de unión con múltiples sustituciones como los del documento D2, en un diacuerpo como el divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2, 25, 31, 32 y 39 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 1, 2, 25, 31, 32 y 39 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2012018687	1, 2, 25, 31, 32 y 39	Nivel Inventivo
D2	WO2006114704	1, 2, 25, 31, 32 y 39	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a las objeciones por art. 30

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

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

1. El solicitante argumenta que mediante las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio se limita la reivindicación 1 incluyendo la definición de las secuencias para los CDR's de P-cadherina y CD3 del diacuerpo por lo que considera superada cualquier objeción al respecto; además, sostiene que no es necesario que las reivindicaciones definan elementos no esenciales de la invención sino únicamente las características que diferencian la invención del arte previo, por lo que es suficiente con la mención de las secuencias de CDRs de P-cadherina y CD3.

Se aclara que no es posible evidenciar en la reivindicación 1 todas las modificaciones referidas por el solicitante en su argumento, ya que estas incluyen únicamente los posibles seis CDR's de unión al antígeno P-cadherina, mientras que no existe ningún elemento que defina estructuralmente el dominio de unión a CD3. Ahora bien, a pesar de que el solicitante se refiere a secuencias de aminoácidos para los CDR's de unión a P-cadherina, estas secuencias se presentan mediante fórmulas estructurales, en las cuales existen hasta 21 múltiples posibilidades de aminoácidos para cada posición, por lo que en realidad se refieren a una cantidad indeterminada de moléculas resultado de todas las posibles permutaciones, todas las cuales no han sido exploradas en las solicitud y no pueden relacionarse con las estructuras ejemplificadas, ya que difieren en hasta un 95% de identidad a nivel estructural, por lo que esta oficina considera que las objeciones por incumplimiento de art. 30 se mantienen al capítulo reivindicatorio.

Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo

1. El solicitante sostiene su desacuerdo con el análisis de nivel inventivo ya que considera que los ejemplos 3 a 15 del capítulo descriptivo evidencian que los diacuerpos heterodiméricos son agentes altamente específicos y potentes que se unen a células tumorales que expresan el antígeno diana P-caherina y activan las células T a través de CD3 lo que resulta en un tratamiento innovador y efectivo para el cáncer; específicamente, se refiere a los ejemplos 8 a 14 que demuestran la efectividad del LP-DART 153 en varios ensayos de líneas celulares de cáncer de pulmón, colorectal y de mama, por todo lo anterior considera que los diacuerpos heterodiméricos biespecíficos muestran un efecto claro.

Se aclara que no es posible reconocer un efecto técnico al diacuerpo heterodimérico biespecífico contra CD3 y P-cadherina, tal y como se define en la reivindicación independiente, ya que no se suministran las características esenciales estructurales

Página 12 de 14

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

Oficio N° 12785

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

que permiten diferenciarlo de cualquier otra alternativa ya anticipada en el estado de la técnica, porque únicamente se suministran las secuencias para los seis CDR's de uno de los dos dominios de unión de la molécula, siendo dichas secuencias referidas en su totalidad mediante residuos variables que comprenden hasta 21 posibles opciones de aminoácidos para cada posición, de estas fórmulas se derivarían una innumerable cantidad de estructuras con diferencias en sus dominios de unión mayores o iguales al 95% de identidad, lo que se traduce en estructuras completamente diferentes a las desarrolladas y evaluadas en los ejemplos, o al LP-DART 153, por lo que es imposible establecer alguna relación estructural entre lo reivindicado y lo ejemplificado; en consecuencia, es imposible establecer si las estructuras reclamadas podrían tener algún efecto técnico asociado, como el que tendrían por ejemplo los diacuerpos ejemplificados.

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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 llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

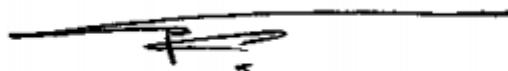
**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° **12785**

Ref. Expediente N° NC2017/0000016

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 el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Revisado: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ