

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. 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 2B y un sub-Dominio 2A 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:

- i. una secuencia de la CDR1 VL de P-CAD que comprende $X_{L1.1}-X_{L1.2}-X_{L1.3}-X_{L1.4}-X_{L1.5}-X_{L1.6}-X_{L1.7}-X_{L1.8}-X_{L1.9}-X_{L1.10}-X_{L1.11}-X_{L1.12}-X_{L1.13}$, en donde:
 - $X_{L1.1}$ es W, C, I, F, Y, T, H, N, M, Q, K, L, S, A, V, D, R, E, o G,
 - $X_{L1.2}$ es G,
 - $X_{L1.3}$ es R, Q, Y, L, K, F, M, N, W, C, I, T, V, S, E, A, H, D, o G,
 - $X_{L1.4}$ es C, L, F, S, I, T, W, N, Y, V, D, A, K, Q, M, H, o R,
 - $X_{L1.5}$ es F, C, I, T, V, N, H, L, Y, S, R, Q, W, A, M, E, K, o D,
 - $X_{L1.6}$ es L, Q, F, M, N, C, K, H, o T,
 - $X_{L1.7}$ es I, Q, H, F, L, o V,
 - $X_{L1.8}$ es R, Q, L, T, G, C, E, D, M, Y, o S,
 - $X_{L1.9}$ es C, W, I, L, F, R, V, T, K, N, S, M, Q, Y, E, A, H, o D,
 - $X_{L1.10}$ es Q, F, N, L, C, Y, H, R, W, o M,
 - $X_{L1.11}$ es M, H, K, V, Q, L, Y, C, I, N, F, T, S, E, o W,
 - $X_{L1.12}$ es I, N, V, L, C, o T,

X_{L1.13} es W, R, F, K, I, H, V, C, T, L, N, M, Q, Y, S, A, D, o E,

ii. una secuencia de CDR2 VL de P-CAD que comprende X_{L2.1}-X_{L2.2}-X_{L2.3}-
X_{L2.4}-X_{L2.5}-X_{L2.6}-X_{L2.7}, en donde,

X_{L2.1} es I, L, V, F, Y, W, C, R, Q, N, M, H, E, T, P, K, D, S, A, o G,

X_{L2.2} es W, L, F, I, C, N, R, V, Q, Y, E, D, H, o M,

X_{L2.3} es C, Q, L, F, Y, W, E, R, M, H, A, N, T, K, D, S, I, V, o G,

X_{L2.4} es R, K, I, L, C, Q, V, W, Y, M, F, o H,

X_{L2.5} es R, Q, L, W, K, o H,

X_{L2.6} es R, K, I, W, F, L, Q, C, M, Y, H, V, N, T, A, E, S, P, o D,

X_{L2.7} es C, L, I, T, S, K, M, R, V, F, P, A, W, Q, D, N, G, o Y,

iii. una CDR3 VL de P-CAD X_{L3.1}-X_{L3.2}-X_{L3.3}-X_{L3.4}-X_{L3.5}-X_{L3.6}-X_{L3.7}-X_{L3.8}-
X_{L3.9}-X_{L3.10}- X_{L3.11}, en donde

X_{L3.1} es W, R, Y, F, L, N, Q, C, M, I, H, T, A, D, E, S, K, V, o G,

X_{L3.2} es N, C, V, T, S, o A,

X_{L3.3} es W,

X_{L3.4} es F, N, D, E, H, Q, Y, R, o W,

X_{L3.5} es T, I, R, L, C, F, Y, W, Q, M, H, E, N, V, S, D, K, o A,

X_{L3.6} es I, H, C, M, N, L, V, Q, E, S, T, A, K, D, F, Y, G, R, o W,

X_{L3.7} es L, C, R, I, H, Q, E, T, V, M, K, F, o Y,

X_{L3.8} es W, L, C, F, T, N, V, Y, I, M, H, Q, S, K, E, D, A, R, o G,

X_{L3.9} es L, Y, Q, F, H, I, C, R, M, N, D, W, E, K, T, V, A, S, o G,

X_{L3.10} es I, F, K, L, H, Y, M, V, Q, W, T, N, o C,

X_{L3.11} es Q, W, R, F, T, C, Y, V, E, L, N, I, K, o M,

iv. una secuencia de CDR1 VH de P-CAD que comprende X_{H1.1}-X_{H1.2}-
X_{H1.3}- X_{H1.4}- X_{H1.5}-X_{H1.6}-X_{H1.7}-X_{H1.8}-X_{H1.9}-X_{H1.10} o X_{H1.5}-X_{H1.6}-X_{H1.7}-X_{H1.8}-
X_{H1.9}- X_{H1.10}, en donde

X_{H1.1} es R, Q, I, L, C, F, T, G, V, W, M, Y, N, E, P, K, H, D, S, o A,

X_{H1.2} es H, R, C, Q, Y, I, F, K, M, V, L, N, o T,

X_{H1.3} es N, C, R, V, L, T, I, S, K, Q, M, W, A, F, Y, H, o D,

X_{H1.4} es F o Y,

X_{H1.5} es W, R, I, C, K, Y, M, V, F, T, S, L, Q, E, A, N, H, D, o G,

X_{H1.6} es R, I, M, N, Y, C, H, Q, L, K, F, V, T, E, A, S, D, W, o G,

X_{H1.7} es K, R, L, H, F, Q, N, C, Y, M, I, T, V, o A,

X_{H1.8} es P, R, F, W, H, C, Y, I, M, K, G, S, Q, A, L, N, T, o D,

X_{H1.9} es Y, F, K, I, W, o L,

X_{H1.10} es R, C, L, N, S, V, T, o A,

v. una secuencia de CDR2 VH de P-CAD que comprende X_{H2.1}-X_{H2.2}-
X_{H2.3}- X_{H2.4}- X_{H2.5}-X_{H2.6}- X_{H2.7}-X_{H2.8}-X_{H2.9}-X_{H2.10} o X_{H2.1}-X_{H2.2}-X_{H2.3}-
X_{H2.4}-X_{H2.5}-X_{H2.6}-X_{H2.7}-X_{H2.8}-X_{H2.9}-X_{H2.10}-X_{H2.11}-X_{H2.12}-X_{H2.13}-X_{H2.14}-X_{H2.15}-
X_{H2.16}-
X_{H2.17}, en donde

X_{H2.1} es W,
X_{H2.2} es W, F, Y, I, V, H, L, o Q,
X_{H2.3} es W, F, L, R, C, H, T, N, Y, Q, K, A, I, V, S, M, E, o D,
X_{H2.4} es I, Y, V, Q, F, H, K, C, N, T, E, L, M, D, P, S, A, o W,
X_{H2.5} es C, P, T, S, L, V, M, F, W, Q, K, G, I, A, N, H, E, D, Y, o R,
X_{H2.6} es I, Q, W, V, C, L, K, E, T, M, F, Y, R, S, A, N, H, D, o G,
X_{H2.7} es G, C, L, N, W, F, S, Y, T, D, I, o M,
X_{H2.8} es Q, C, I, Y, W, L, T, V, K, M, H, F, S, R, A, E, N, D, o G,
X_{H2.9} es F, L, V, W, H, C, Y, K, I, Q, R, T, M, N, A, S, o D,
X_{H2.10} es R, W, K, F, C, T, L, Y, N, Q, V, H, M, A, S, o D,
X_{H2.11} es L, F, W, N, Y, H, K, R, I, M, V, C, Q, o E,
X_{H2.12} es W, F, I, Y, L, R, V, M, H, N, C, Q, K, T, D, E, A, o S,
X_{H2.13} es P, R, Q, C, T, I, W, F, K, L, Y, S, V, M, D, o H,
X_{H2.14} es W, C, I, F, T, R, Y, L, Q, S, V, D, N, M, K, A, H, E, o G,
X_{H2.15} es W, I, L, V, F, K, R, H, Y, o M,
X_{H2.16} es W, F, C, T, L, R, N, Q, A, S, M, K, E, H, Y, o G,
X_{H2.17} es P, G, T, M, C, E, o V; y

vi. una secuencia de CDR3 VH de P-CAD que comprende XH3.1-XH3.2-
XH3.3-XH3.4-XH3.5-XH3.6-XH3.7-XH3.8-XH3.9, en donde

X_{H3.1} es F, Y, I, R, W, o L,
X_{H3.2} es F, I, C, M, W, Q, L, H, V, N, R, T, D, S, E, A, Y, o K,
X_{H3.3} es H, W, C, I, S, L, T, F, Q, Y, V, A, M, K, N, G, D, o E,
X_{H3.4} es Y, I, M, W, R, H, V, F, C, K, N, Q, L, D, T, S, A, o E,
X_{H3.5} es W, L, V, I, P, C, Y, M, H, T, N, F, D, A, o S,
X_{H3.6} es F, W, C, H, N, R, Y, L, A, Q, E, M, T, I, S, K, o D,
X_{H3.7} es Y, F, o W,
X_{H3.8} es W, F, Y, I, L, Q, R, H, M, N, V, C, T, K, E, D, S, A, P, o G,
X_{H3.9} es W, Y, F, R, I, L, C, V, H, N, K, T, Q, M, o D;

- c) el sub-Dominio 1A y el sub-Dominio 1B se unen mediante un ligador de glicina- serina (Ligador 1), y el sub-Dominio 2B y el sub-Dominio 2A se unen mediante un ligador de glicina-serina (Ligador 1); y
- d) el primer dominio promotor del heterodímero comprende un ligador de cisteína (Ligador 2) en el sub-Dominio 1B y/o el segundo dominio promotor del heterodímero comprende un ligador de cisteína (Ligador 2) en el sub-Dominio 2A.

2. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1, en donde X_{L1.8} es G, X_{L2.2} es N, X_{L2.3} es N, X_{L3.2} es T, X_{H2.6} es N, X_{H2.16} es Q, X_{H3.5} es N y X_{H3.9} es I; o en donde X_{L3.3} es W, X_{H1.8} es G, X_{H2.5} es Y, X_{H3.1} es I, y X_{H3.7} es F.

3. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 o

2, que comprende:

- a) una CDR1 VL de P-CAD, una CDR2 VL de P-CAD, y una CDR3 VL de P- CAD de una VL de P-CAD que comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 o 23;
- b) una CDR1 VH de CD3, una CDR2 VH de CD3, y una CDR3 VH de CD3 de una VH de CD3 que comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 45 ó 46;
- c) una CDR1 VL de CD3, una CDR2 VL de CD3, y una CDR3 VL de CD3 de una VL de CD3 que comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 47; y/o
- d) una CDR1 VH de P-CAD, una CDR2 VH de P-CAD, y una CDR3 VH de P- CAD de una VH de P-CAD que comprende una secuencia de la SEQ ID NOS:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24.

4. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1 a 3, en donde el sub-Dominio 1A comprende una VL de P-CAD o una VL de CD3, y el sub-Dominio 1B comprende una VH de P-CAD, si el sub-Dominio 1A comprende una VL de CD3, o una VH de CD3, si el sub-Dominio 1A comprende una VL de P-CAD; y en donde el sub-Dominio 2B comprende una VL de P-CAD o una VL de CD3 de acuerdo con el dominio de VL seleccionado para el sub-Dominio 1A, y el sub-Dominio 2A comprende una VH de P-CAD, si el sub-Dominio 2B comprende una VL de CD3, o una VH de CD3, si el sub-Dominio 2B comprende una VL de P-CAD.

5. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1 a 4, en donde: (a) el sub-Dominio 1A comprende una VL de P-CAD y el sub-Dominio 1B comprende una VH de CD3, y el sub-Dominio 2B comprende una VL de CD3 y el sub-Dominio 2A comprende una VH de P-CAD.; o (b) el sub-Dominio 1A comprende una VL de CD3 y el sub-Dominio 1B comprende una VH de P-CAD, y el sub-Dominio 2B comprende una VL de P-CAD y el sub-Dominio 2A, un VH de CD3.

6. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1 a 3, en donde el sub-Dominio 1A comprende una VH de P-CAD o una VH de CD3, y el sub-Dominio 1B comprende una VL de P-CAD, si el sub-Dominio 1A comprende una VH de CD3, o una VL de CD3, si el sub-Dominio 1A comprende una VH de P-CAD; y en donde el sub-Dominio 2B comprende una VH de P-CAD o una VH de CD3 de acuerdo con el dominio VH seleccionado para el sub-Dominio 1A, y el sub-Dominio 2A comprende una VL de P-CAD, si el sub-Dominio 2B comprende una VH de CD3, o una VL de CD3, si el sub-Dominio 2B comprende una VH de P-CAD.

7. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 1 a 3 o 6, en donde: (a) el sub-Dominio 1A comprende una VH de P-CAD y el sub-Dominio 1B comprende una VL de CD3, y el sub-Dominio 2B comprende una VH de CD3 y el sub-Dominio 2A comprende una VL de P-CAD; o (b) el sub-Dominio 1A comprende una VH de CD3 y el

sub-Dominio 1B comprende una VL de P-CAD, y el sub-Dominio 2B comprende una VH de P-CAD y el sub-Dominio 2A comprende una VL de CD3.

8. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde el primer dominio promotor del heterodímero y el segundo dominio promotor del heterodímero comprenden una región Fc de IgG que comprende un Dominio CH2 y un CH3, en donde la secuencia de aminoácidos del dominio CH2 y/o el dominio CH3 comprende al menos una modificación de aminoácidos, en comparación con una región Fc de IgG de tipo silvestre, para formar un botón o un ojal.

9. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 8, en donde el primer dominio promotor del heterodímero y el segundo dominio promotor del heterodímero no son ambos botones o ambos ojales; y/o en donde el primer dominio promotor del heterodímero y el segundo dominio promotor del heterodímero forman una región Fc de la inmunoglobulina IgG.

10. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 7 o 8, en donde la región Fc de IgG que forma el botón comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 63, y la región Fc de IgG que forma el ojal comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 64.

11. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el Ligador de glicina-serina (Ligador 1) comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 68 o SEQ ID NO: 69.

12. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde el sub-Dominio 1A y el sub-Dominio 1B no se asocian para formar un dominio de unión al epítipo VL/VH, y el sub-Dominio 2B y el sub-Dominio 2A no se asocian para formar un dominio de unión al epítipo VL/VH.

13. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde:
a) el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero y/o el segundo dominio promotor del heterodímero también comprende al menos un residuo de glicina, opcionalmente b) el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero y/o el segundo dominio promotor del heterodímero comprende una secuencia de la GFNRGEC (SEQ ID NO: 70), GVEPKSC (SEQ ID NO: 71), GGCGGG (SEQ ID NO: 72), GCPPCP (SEQ ID NO: 73), GGTGGCPPCP (SEQ ID NO: 74), GEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 75) o GGTGGGEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 76).

14. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 13, en donde:
a) el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GCPPCP (SEQ ID NO: 73), GGTGGCPPCP (SEQ ID NO: 74), GEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 75) o

- GGTGGGEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 76), y el Ligador 2 del segundo dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GCPPCP (SEQ ID NO: 73), GGTGGCPCPPCP (SEQ ID NO: 74), GEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 75) o GGTGGGEPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 76); o
- b) el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GGCGGG (SEQ ID NO: 72), y el Ligador 2 del segundo dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GGCGGG (SEQ ID NO: 72); o
- c) el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GFNRGEC (SEQ ID NO: 70) y el Ligador 2 del segundo dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GVEPKSC (SEQ ID NO: 71), o el Ligador 2 del primer dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GVEPKSC (SEQ ID NO: 71) y el Ligador 2 del segundo dominio promotor del heterodímero comprende la secuencia de GFNRGEC (SEQ ID NO: 70).
15. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-14, en donde el diacuerpo heterodimérico biespecífico:
- a) se une al dominio extracelular 3 (ECD3) de la P-cadherina humana,
- b) se une a un epítipo en P-cadherina, pero no se une a un epítipo en E-cadherina o VE-cadherina, o
- c) se une a un epítipo en P-cadherina humana, pero no se une a un epítipo en P-cadherina de ratón,
- d) demuestra una vida media sérica y tumoral extendida, o
- e) demuestra una EC50 inferior en presencia de niveles de expresión elevados de P-cadherina o niveles de densidad del receptor elevados.
16. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de las Reivindicaciones 1 a 15, en donde:
- a) la CDR1 VL de P-CAD comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 35 o 36, la CDR2 VL de P-CAD comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 37 o 38, y la CDR3 VL de P-CAD comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 39, 40, 41, 42, 43 o 44;
- b) la CDR1 VH de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 48, la CDR2 VH de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 49 o 50, y la CDR3 VH de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 51;
- c) la CDR1 VL de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 55, la CDR2 VL de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 56, y la CDR3 VL de CD3 comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 57; y/o
- d) la CDR1 VH de P-CAD comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 25 ó 33, la CDR2 VH de P-CAD comprende una secuencia de la SEQ ID NOS:

26 ó 34, y una CDR3 VH de P-CAD que comprende una secuencia de la SEQ ID NOS: 27, 28, 29, 30, 31 o 32.

17. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 16, en donde:
- a) la CDR1 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35, la CDR2 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37, la CDR3 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 41, la CDR1 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25, la CDR2 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y la CDR3 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 28; o
 - b) la CDR1 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35; la CDR2 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37; y la CDR3 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 42, la CDR1 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25, la CDR2 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y la CDR3 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 29; o
 - c) la CDR1 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35; la CDR2 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37, la CDR3 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 43, la CDR1 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25, la CDR2 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y la CDR3 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 30; o
 - d) la CDR1 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35; la CDR2 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37, la CDR3 VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 39, la CDR1 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25, la CDR2 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y la CDR3 VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 31.
18. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, en donde:
- a) la VL de P-CAD comprende una secuencia de las SEQ ID NOS: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 o 23;
 - b) la VH de CD3 comprende una secuencia de las SEQ ID NOS: 45 o 46;
 - c) la VL de CD3 comprende la secuencia de las SEQ ID NO: 47; y
 - d) la VH de P-CAD comprende una secuencia de las SEQ ID NOS: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24.
19. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de la Reivindicación 18, en donde:
- a) la VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 5, y la VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 6;

- b) la VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 7, y la VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 8.;
 - c) la VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 9 y la VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 10; o
 - d) la VL de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 15 y la VH de P-CAD comprende la secuencia de SEQ ID NO: 16.
20. 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 la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 90 y la segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 91.
21. 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 la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 92 y la segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 93.
22. 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 la primera cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 88 y la segunda cadena polipeptídica comprende una secuencia de la SEQ ID NO: 89.
23. 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 la primera cadena polipeptídica y segunda cadena polipeptídica comprenden las secuencias expuestas en las Figuras 30A, 30B, 31A, 31B, 32A o 32B.
24. El diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-23, en donde la primera y segunda cadenas polipeptídicas están unidas covalentemente entre sí por al menos un enlace disulfuro.
25. Un diacuerpo heterodimérico biespecífico que se une a P-cadherina y compite por la unión al diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24.
26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 25 y un portador farmacéuticamente aceptable.

27. Una célula huésped aislada que produce de forma recombinante el diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26.
28. Un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica el diacuerpo heterodimérico biespecífico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 26.
29. Un vector que comprende el polinucleótido de la Reivindicación 28.
30. Un método para producir un diacuerpo heterodimérico biespecífico, que comprende cultivar la célula huésped de la Reivindicación 27 en condiciones que generan la producción del diacuerpo heterodimérico biespecífico y purificar el diacuerpo heterodimérico biespecífico del sobrenadante del cultivo.
31. Un anticuerpo que se une a P-cadherina, que comprende:
- a) una secuencia de la CDR1 VL de P-CAD que comprende $X_{L1.1}$ - $X_{L1.2}$ - $X_{L1.3}$ - $X_{L1.4}$ - $X_{L1.5}$ - $X_{L1.6}$ - $X_{L1.7}$ - $X_{L1.8}$ - $X_{L1.9}$ - $X_{L1.10}$ - $X_{L1.11}$ - $X_{L1.12}$ - $X_{L1.13}$, en donde:
- $X_{L1.1}$ es W, C, I, F, Y, T, H, N, M, Q, K, L, S, A, V, D, R, E, o G,
 $X_{L1.2}$ es G,
 $X_{L1.3}$ es R, Q, Y, L, K, F, M, N, W, C, I, T, V, S, E, A, H, D, o G,
 $X_{L1.4}$ es C, L, F, S, I, T, W, N, Y, V, D, A, K, Q, M, H, o R,
 $X_{L1.5}$ es F, C, I, T, V, N, H, L, Y, S, R, Q, W, A, M, E, K, o D,
 $X_{L1.6}$ es L, Q, F, M, N, C, K, H, o T,
 $X_{L1.7}$ es I, Q, H, F, L, o V,
 $X_{L1.8}$ es R, Q, L, T, G, C, E, D, M, Y, o S,
 $X_{L1.9}$ es C, W, I, L, F, R, V, T, K, N, S, M, Q, Y, E, A, H, o D,
 $X_{L1.10}$ es Q, F, N, L, C, Y, H, R, W, o M,
 $X_{L1.11}$ es M, H, K, V, Q, L, Y, C, I, N, F, T, S, E, o W,
 $X_{L1.12}$ es I, N, V, L, C, o T,
 $X_{L1.13}$ es W, R, F, K, I, H, V, C, T, L, N, M, Q, Y, S, A, D, o E,
- b) una secuencia de la CDR2 VL de P-CAD que comprende $X_{L2.1}$ - $X_{L2.2}$ - $X_{L2.3}$ - $X_{L2.4}$ - $X_{L2.5}$ - $X_{L2.6}$ - $X_{L2.7}$, en donde:
- $X_{L2.1}$ es I, L, V, F, Y, W, C, R, Q, N, M, H, E, T, P, K, D, S, A, o G,
 $X_{L2.2}$ es W, L, F, I, C, N, R, V, Q, Y, E, D, H, o M,
 $X_{L2.3}$ es C, Q, L, F, Y, W, E, R, M, H, A, N, T, K, D, S, I, V, o G,
 $X_{L2.4}$ es R, K, I, L, C, Q, V, W, Y, M, F, o H,
 $X_{L2.5}$ es R, Q, L, W, K, o H,
 $X_{L2.6}$ es R, K, I, W, F, L, Q, C, M, Y, H, V, N, T, A, E, S, P, o D,
 $X_{L2.7}$ es C, L, I, T, S, K, M, R, V, F, P, A, W, Q, D, N, G, o Y,
- c) una CDR3 VL de P-CAD $X_{L3.1}$ - $X_{L3.2}$ - $X_{L3.3}$ - $X_{L3.4}$ - $X_{L3.5}$ - $X_{L3.6}$ - $X_{L3.7}$ - $X_{L3.8}$ - $X_{L3.9}$ - $X_{L3.10}$ - $X_{L3.11}$, en donde:
- $X_{L3.1}$ es W, R, Y, F, L, N, Q, C, M, I, H, T, A, D, E, S, K, V, o G,
 $X_{L3.2}$ es N, C, V, T, S, o A,

- $X_{L3.3}$ es W,
- $X_{L3.4}$ es F, N, D, E, H, Q, Y, R, o W,
- $X_{L3.5}$ es T, I, R, L, C, F, Y, W, Q, M, H, E, N, V, S, D, K, o A,
- $X_{L3.6}$ es I, H, C, M, N, L, V, Q, E, S, T, A, K, D, F, Y, G, R, o W,
- $X_{L3.7}$ es L, C, R, I, H, Q, E, T, V, M, K, F, o Y,
- $X_{L3.8}$ es W, L, C, F, T, N, V, Y, I, M, H, Q, S, K, E, D, A, R, o G,
- $X_{L3.9}$ es L, Y, Q, F, H, I, C, R, M, N, D, W, E, K, T, V, A, S, o G,
- $X_{L3.10}$ es I, F, K, L, H, Y, M, V, Q, W, T, N, o C,
- $X_{L3.11}$ es Q, W, R, F, T, C, Y, V, E, L, N, I, K, o M,
- d) una secuencia de la CDR1 VH de P-CAD que comprende $X_{H1.1}$ - $X_{H1.2}$ - $X_{H1.3}$ - $X_{H1.4}$ - $X_{H1.5}$, $X_{H1.6}$ - $X_{H1.7}$ - $X_{H1.8}$ - $X_{H1.9}$ - $X_{H1.10}$ o $X_{H1.5}$, $X_{H1.6}$ - $X_{H1.7}$ - $X_{H1.8}$ - $X_{H1.9}$ - $X_{H1.10}$, en donde:
- $X_{H1.1}$ es R, Q, I, L, C, F, T, G, V, W, M, Y, N, E, P, K, H, D, S, o A,
- $X_{H1.2}$ es H, R, C, Q, Y, I, F, K, M, V, L, N, o T,
- $X_{H1.3}$ es N, C, R, V, L, T, I, S, K, Q, M, W, A, F, Y, H, o D,
- $X_{H1.4}$ es F o Y,
- $X_{H1.5}$ es W, R, I, C, K, Y, M, V, F, T, S, L, Q, E, A, N, H, D, o G,
- $X_{H1.6}$ es R, I, M, N, Y, C, H, Q, L, K, F, V, T, E, A, S, D, W, o G,
- $X_{H1.7}$ es K, R, L, H, F, Q, N, C, Y, M, I, T, V, o A,
- $X_{H1.8}$ es P, R, F, W, H, C, Y, I, M, K, G, S, Q, A, L, N, T, o D,
- $X_{H1.9}$ es Y, F, K, I, W, o L,
- $X_{H1.10}$ es R, C, L, N, S, V, T, o A,
- e) una secuencia de la CDR2 VH de P-CAD que comprende $X_{H2.1}$ - $X_{H2.2}$ - $X_{H2.3}$ - $X_{H2.4}$ - $X_{H2.5}$ - $X_{H2.6}$ - $X_{H2.7}$ - $X_{H2.8}$ - $X_{H2.9}$ - $X_{H2.10}$ o $X_{H2.1}$ - $X_{H2.2}$ - $X_{H2.3}$ - $X_{H2.4}$ - $X_{H2.5}$ - $X_{H2.6}$ - $X_{H2.7}$ - $X_{H2.8}$ - $X_{H2.9}$ - $X_{H2.10}$ - $X_{H2.11}$ - $X_{H2.12}$ - $X_{H2.13}$ - $X_{H2.14}$ - $X_{H2.15}$ - $X_{H2.16}$ - $X_{H2.17}$, en donde:
- $X_{H2.1}$ es W,
- $X_{H2.2}$ es W, F, Y, I, V, H, L, o Q,
- $X_{H2.3}$ es W, F, L, R, C, H, T, N, Y, Q, K, A, I, V, S, M, E, o D,
- $X_{H2.4}$ es I, Y, V, Q, F, H, K, C, N, T, E, L, M, D, P, S, A, o W,
- $X_{H2.5}$ es C, P, T, S, L, V, M, F, W, Q, K, G, I, A, N, H, E, D, Y, o R,
- $X_{H2.6}$ es I, Q, W, V, C, L, K, E, T, M, F, Y, R, S, A, N, H, D, o G,
- $X_{H2.7}$ es G, C, L, N, W, F, S, Y, T, D, I, o M,
- $X_{H2.8}$ es Q, C, I, Y, W, L, T, V, K, M, H, F, S, R, A, E, N, D, o G,
- $X_{H2.9}$ es F, L, V, W, H, C, Y, K, I, Q, R, T, M, N, A, S, o D,
- $X_{H2.10}$ es R, W, K, F, C, T, L, Y, N, Q, V, H, M, A, S, o D,
- $X_{H2.11}$ es L, F, W, N, Y, H, K, R, I, M, V, C, Q, o E,
- $X_{H2.12}$ es W, F, I, Y, L, R, V, M, H, N, C, Q, K, T, D, E, A, o S,
- $X_{H2.13}$ es P, R, Q, C, T, I, W, F, K, L, Y, S, V, M, D, o H,
- $X_{H2.14}$ es W, C, I, F, T, R, Y, L, Q, S, V, D, N, M, K, A, H, E, o G,
- $X_{H2.15}$ es W, I, L, V, F, K, R, H, Y, o M,
- $X_{H2.16}$ es W, F, C, T, L, R, N, Q, A, S, M, K, E, H, Y, o G,
- $X_{H2.17}$ es P, G, T, M, C, E, o V; y

f) una secuencia de la CDR3 VH de P-CAD que comprende $X_{H3.1}$ - $X_{H3.2}$ - $X_{H3.3}$ - $X_{H3.4}$ - $X_{H3.5}$ - $X_{H3.6}$ - $X_{H3.7}$ - $X_{H3.8}$ - $X_{H3.9}$, en donde:

$X_{H3.1}$ es F, Y, I, R, W, o L,

$X_{H3.2}$ es F, I, C, M, W, Q, L, H, V, N, R, T, D, S, E, A, Y, o K,

$X_{H3.3}$ es H, W, C, I, S, L, T, F, Q, Y, V, A, M, K, N, G, D, o E,

$X_{H3.4}$ es Y, I, M, W, R, H, V, F, C, K, N, Q, L, D, T, S, A, o E,

$X_{H3.5}$ es W, L, V, I, P, C, Y, M, H, T, N, F, D, A, o S,

$X_{H3.6}$ es F, W, C, H, N, R, Y, L, A, Q, E, M, T, I, S, K, o D,

$X_{H3.7}$ es Y, F, o W,

$X_{H3.8}$ es W, F, Y, I, L, Q, R, H, M, N, V, C, T, K, E, D, S, A, P, o G,

$X_{H3.9}$ es W, Y, F, R, I, L, C, V, H, N, K, T, Q, M, o D.

32. El anticuerpo de la Reivindicación 31, en donde $X_{L1.8}$ es G, $X_{L2.2}$ es N, $X_{L2.3}$ es N, $X_{L3.2}$ es T, $X_{H2.6}$ es N, $X_{H2.16}$ es Q, $X_{H3.5}$ es N y $X_{H3.9}$ es I; o en donde $X_{L3.3}$ es W, $X_{H1.8}$ es G, $X_{H2.5}$ es Y, $X_{H3.1}$ es I, y $X_{H3.7}$ es F.

33. El anticuerpo de las Reivindicaciones 31 o 32, que comprende una CDR1 VL de P-CAD, una CDR2 VL de P-CAD, y una CDR3 VL de P-CAD de una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NOS: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 o 23 y/o una CDR1 VH de P-CAD, una CDR2 VH de P-CAD, y una CDR3 VH de P-CAD of a región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NOS: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24.

34. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 31 a 33, que comprende:

- a) una CDR1 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35 o 36,
- b) una CDR2 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37 o 38,
- c) una CDR3 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43 o 44,
- d) una CDR1 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25 ó 33,
- e) una CDR2 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26 ó 34, y
- f) una CDR3 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 27, 28, 29, 30, 31 ó 32.

35. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 31 a 34, que comprende:

- a) una CDR1 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35 o 36,
- b) una CDR2 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37

- o 38,
- c) una CDR3 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43 o 44,
 - d) una CDR1 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25,
 - e) una CDR2 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y
 - f) una CDR3 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 27, 28, 29, 30, 31 o 32.
36. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 31 a 35, que comprende:
- a) una CDR1 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 35,
 - b) una CDR2 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37,
 - c) una CDR3 VL de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 42,
 - d) una CDR1 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 25,
 - e) una CDR2 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 26, y
 - f) una CDR3 VH de P-CAD que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 29.
37. El anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 31 a 36, que comprende una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NOS: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 y 23, y/o una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NOS: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 ó 24.
38. El anticuerpo de la Reivindicación 37, que comprende:
- a) un aminoácido de la región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 5, y/o una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 6;
 - b) una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 7, y/o una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 8;
 - c) una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 9 y/o una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 10; o
 - d) una región variable de la cadena liviana que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 15 y/o una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 16.

39. Un anticuerpo que se une a P-cadherina y compite por la unión a P-cadherina con el anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 31 a 38.
40. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo de cualquiera de las Reivindicaciones 31 a 39 y un portador farmacéuticamente aceptable.
41. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 31 a 39.
42. Un vector que comprende el ácido nucleico de la Reivindicación 41.
43. Una célula huésped que comprende el vector de la Reivindicación 42.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° NC2017/0000016

Solicitud de Patente de Invención titulada: “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 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS”

Solicitante: PFIZER INC.

Nuestra Ref.: P2016/000205

RESPUESTA AL OFICIO No. 4623, NOTIFICADO EL 20 DE ABRIL DE 2018

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al examen de forma el 10 de mayo de 2017. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 11 a 13, 16, 23 a 25 y 47;
- las nuevas Reivindicaciones 4, 6, 8 a 12, 15, 16, 18, 20 a 30, 33 a 37 y 39 a 43 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 2, 5, 8 a 10, 14, 15, 22, 26, 31, 36 a 46, 50 a 54, 59 a 63 respectivamente;
- la Reivindicación 1 se limita incluyendo las secuencias de los CDRs que tienen soporte en las antiguas Reivindicaciones 13, 16 y 23 y a las páginas 112 a 117 del Capítulo Descriptivo;

- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 2 y 3 que tienen soporte en las antiguas Reivindicaciones 24 y 25;
- la nueva Reivindicación 5 encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 3 y 4;
- la nueva Reivindicación 7 encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 6 y 7;
- la nueva Reivindicación 13 encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 17 y 18;
- la nueva Reivindicación 14 encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 19 a 21;
- la nueva Reivindicación 17 encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 27 a 30;
- la nueva Reivindicación 19 encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 32 a 35;
- la nueva Reivindicación 31 encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 48 y en las páginas 112 a 117 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 32 encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 48 y 49;
- la nueva Reivindicación 38 encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 55 a 58; y
- se modifican las dependencias en consecuencia.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones respecto al Capítulo Reivindicatorio:

- las reivindicaciones no son claras ni concisas ya que contienen un número excesivo de reivindicaciones dependientes, reclama los mismos objetos en reivindicaciones múltiples y pretenden caracterizar un objeto por múltiples características técnicas no esenciales incluidas múltiples reivindicaciones dependientes sin referirse exactamente a la estructura de objeto reclamada de manera precisa;
- la Reivindicación 1 no es clara ni concisa, ya que el diacuerpo reclamado no está definido estructuralmente, es decir, las secuencias de las dos cadenas polipeptídicas o las secuencias de los cuatro dominios variables de cadenas pesadas y ligeras que forman los sitios de reconocimiento a los antígenos CD3 y P-cadherina, e incluye un número indefinido de posibilidades y combinaciones múltiples;

- las Reivindicaciones 2 a 9 no es clara pues no definen los dominios y/o subdominios por ninguna característica estructural, por ejemplo por las secuencias de aminoácidos particulares;
- la Reivindicación 11 no es clara ya que no recita la posición de los residuos de aminoácidos de la región promotora del heterodímero;
- los ligadores de las Reivindicaciones 13, 14 y 16 no están definidos por ninguna característica estructural tal como las secuencias de aminoácidos particulares;
- la Reivindicación 22 caracteriza el heterodímero por resultados alcanzar y no por sus características estructurales;
- las Reivindicaciones 23, 24, 48 y 49 no son claras porque definen de forma amplia y excesiva los CDRs específicos de la parte del anticuerpo que se une a P-CAD que comprende estructuras variables (es decir, X [1.1, ... XH3.9]);
- las Reivindicaciones 25 a 35 y 50 a 58 no son claras porque definen el diacuerpo solo por las CDR que se unen a P-CAD sin definir las secuencias que se unen a CD3;
- la Reivindicación 39 no es clara ya que define el diacuerpo heterodímero por referencia a Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 40 contiene la expresión “*al menos*” que no permite definir claramente el número de enlaces y posiciones;
- las Reivindicaciones 43 y 60 contiene la expresión “*una cantidad terapéuticamente efectiva*” que hace referencia materia no patentable (p.e métodos de tratamiento).

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial, del que se eliminaron las Reivindicaciones 11 a 13, 16, 23, 24, 25 y 47 y se limita la Reivindicación 1 incluyendo la definición de las secuencias para los CDRs de P- cadherina y CD3 del diacuerpo, por lo que considero superadas cualquier objeción al respecto.

ii) Ahora bien, respecto a la supuesta falta de claridad y soporte en el Capítulo Descriptivo de la Reivindicación 1 en primer lugar, me permito señalar lo establecido por la sección 2.6 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante, Guía de la SIC), relacionada directamente con las reivindicaciones. Específicamente, en la sección 2.6.1, relacionada con el contenido de las reivindicaciones, la Guía de la SIC señala que “*las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención las cuales definen la invención y la hacen (o deberían*

hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención”¹.

En este sentido, difiero de la opinión de la Examinadora ya que la Reivindicación 1 define el diacuerpo por todas sus características técnicas esenciales y como es sabido en la práctica de patentes, no es necesario que las reivindicaciones definan elementos no esenciales para la invención, sino únicamente aquellas características que diferencian la invención del arte previo. En el presente caso, las características esenciales del diacuerpo que la hacen diferente del arte previo corresponden a las secuencias CDRs de P- cadherina y CD3 del diacuerpo.

Adicionalmente, me permito resaltar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. En el presente caso, dicho concepto corresponde un diacuerpo heterodimérico biespecífico capaz de unirse en forma específica a un epítopo de P-cadherina y a un epítopo de CD3, tal cual está definido en la Reivindicación 1. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho.

Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención, en este caso particular un diacuerpo heterodimérico biespecífico capaz de unirse en forma específica a un epítopo de P-cadherina y a un epítopo de CD3. En vista de todo lo anterior, considero superada las objeciones elevadas por la Examinadora.

iii) En cuanto a las objeciones elevadas a las Reivindicaciones 4 a 9 y 11 (antiguas Reivindicaciones 2 a 9 y 14); me permito indicarle a la Examinadora que estas se encuentran completamente definidas de manera estructural mediante las secuencias de la Reivindicación 1. Por lo tanto las Reivindicaciones 4 a 9 simplemente definen modalidades estableciendo los posibles dominios que comprenden el diacuerpo heterodímero reclamado. Así las cosas y cómo lo indique anteriormente el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio (2014) Sección 2.6.2, p. 70.

de éste. Así entonces, no sería necesario especificar las secuencias de aminoácidos en las Reivindicaciones 4 a 9 y 11 que harían a los anticuerpos biespecíficos, dada la relación de dependencia con la Reivindicación 1. Por todo lo anterior, se considera superada la objeción a este respecto.

iv) Ahora bien, en relación a las objeciones acerca de las Reivindicaciones 15 (Antigua Reivindicación 22), si bien esta reclama resultado a alcanzar, éstos deben ser considerados como aceptables, en tanto la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC) y el Manual Andino de Patentes establecen que los resultados a alcanzar pueden ir en las reivindicaciones, siempre acompañadas por las características estructurales de la invención.^{2,3}

En el presente caso, ya que la Reivindicación 1 a 14 define estructuralmente los diacuerpos reclamados mediante sus secuencias de aminoácidos de CDRs, los resultados mencionados en dicha reivindicación también deben ser aceptados, pues cualquier persona medianamente versada en la materia es capaz de comprender que la Reivindicación 15 no hace referencia a cualquier diacuerpo que alcance un resultado, sino al diacuerpo definido por las características estructurales mencionadas, y que además logra cierto resultado. Así, la persona medianamente versada en la materia entendería sin mayor dificultad que la Reivindicación 15 no protegen cualquier anticuerpo con ciertos resultados, sino que corresponden a modalidades preferidas en las que el diacuerpo reclamada, además de tener ciertas características estructurales, logra ciertos resultados. Por todo lo anterior, se considera superada la objeción a este respecto.

v) Respecto a la expresión “*al menos*” difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, puesto que el inventor tiene derecho a reclamar protección para todo el concepto inventivo desarrollado, independientemente de su amplitud. En este caso, la persona medianamente versada en la materia puede comprender perfectamente que la expresión “*al menos*” se refiere a un requisito mínimo de elementos que las reivindicaciones deben comprender para reproducir la invención. Así, como cualquiera persona medianamente versada en la materia entendería, a partir de la lectura de las reivindicaciones, que el diacuerpo heterodimérico biespecífico caracterizado por dos cadenas polipeptídicas que se unen entre sí por como mínimo un enlace disulfuro. Por todo lo anterior, se considera superada la objeción a este respecto.

vi) Finalmente en relación a la expresión “*una cantidad terapéuticamente efectiva*” difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora,

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.6.5.8

³ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Capítulo III, Sección 4.6.6

puesto que el inventor tiene derecho a reclamar protección para todo el concepto inventivo desarrollado, independientemente de su amplitud. En este caso, la protección incluye los diacuerpos de la invención en cualquier forma comercial y la persona medianamente versada en la materia entendería que la cantidad efectiva se refiere a la cantidad necesaria para que el diacuerpo logre el efecto deseado.

vii) Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de los WO2012/018687 (D1) y WO2006/114704 (D2).

La Examinadora establece que D1 es el documento más cercano a la presente invención porque divulga una molécula de diacuerpo que comprende una primera y una segunda cadena polipeptídica dirigidas a CD3. La Examinadora señala que la diferencia entre la invención y D1 es que el diacuerpo de la invención tiene un dominio de unión al antígeno P-cadherina. La Examinadora argumenta que el efecto derivado de esta diferencia no puede ser evidenciado, ya que los diacuerpos no se encuentran definidos por sus características estructurales lo que hace imposible relacionar los resultados de los Ejemplos 3-15, con un anticuerpo que comprenda cualquier secuencia como el que se reclama. Así, el problema técnico que plantea la Examinadora es: *¿Cómo modificar el diacuerpo conocido en D1 para obtener un diacuerpo alternativo con un dominio de unión a P-cadherina?*

Sin embargo, anticuerpos biespecíficos de tipo diacuerpo que comprenden un sitio de unión de P-CAD, en donde tales anticuerpos se unen al antígeno con una Kd de ≤ 50 nm y una Koff de ≤ 0.01 s⁻¹, ya se encuentran divulgados en D2.

En consecuencia, la persona del normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el dominio de unión P-CAD como enseña D2, en el diacuerpo descrito en D1, llegando así de manera obvia a la materia reclamada, por lo cual carece de nivel inventivo.

b- En primer lugar, es importante resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama en su Reivindicación 1 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 2B y un sub-Dominio 2A 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 primera y segunda cadenas polipeptídicas comprenden:
- i. una secuencia de la CDR1 VL de P-CAD que comprende $X_{L1.1}-X_{L1.2}-X_{L1.3}-X_{L1.4}-X_{L1.5}-X_{L1.6}-X_{L1.7}-X_{L1.8}-X_{L1.9}-X_{L1.10}-X_{L1.11}-X_{L1.12}-X_{L1.13}$, en donde
 - $X_{L1.1}$ es W, C, I, F, Y, T, H, N, M, Q, K, L, S, A, V, D, R, E, o G,
 - $X_{L1.2}$ es G,
 - $X_{L1.3}$ es R, Q, Y, L, K, F, M, N, W, C, I, T, V, S, E, A, H, D, o G,
 - $X_{L1.4}$ es C, L, F, S, I, T, W, N, Y, V, D, A, K, Q, M, H, o R,
 - $X_{L1.5}$ es F, C, I, T, V, N, H, L, Y, S, R, Q, W, A, M, E, K, o D,
 - $X_{L1.6}$ es L, Q, F, M, N, C, K, H, o T,
 - $X_{L1.7}$ es I, Q, H, F, L, o V,
 - $X_{L1.8}$ es R, Q, L, T, G, C, E, D, M, Y, o S,
 - $X_{L1.9}$ es C, W, I, L, F, R, V, T, K, N, S, M, Q, Y, E, A, H, o D,
 - $X_{L1.10}$ es Q, F, N, L, C, Y, H, R, W, o M,
 - $X_{L1.11}$ es M, H, K, V, Q, L, Y, C, I, N, F, T, S, E, o W,
 - $X_{L1.12}$ es I, N, V, L, C, o T,
 - $X_{L1.13}$ es W, R, F, K, I, H, V, C, T, L, N, M, Q, Y, S, A, D, o E,
 - ii. una secuencia de CDR2 VL de P-CAD que comprende $X_{L2.1}-X_{L2.2}-X_{L2.3}-X_{L2.4}-X_{L2.5}-X_{L2.6}-X_{L2.7}$, en donde,
 - $X_{L2.1}$ es I, L, V, F, Y, W, C, R, Q, N, M, H, E, T, P, K, D, S, A, o G,
 - $X_{L2.2}$ es W, L, F, I, C, N, R, V, Q, Y, E, D, H, o M,
 - $X_{L2.3}$ es C, Q, L, F, Y, W, E, R, M, H, A, N, T, K, D, S, I, V, o G,

X_{L2.4} es R, K, I, L, C, Q, V, W, Y, M, F, o H,

X_{L2.5} es R, Q, L, W, K, o H,

X_{L2.6} es R, K, I, W, F, L, Q, C, M, Y, H, V, N, T, A, E, S, P, o D,

X_{L2.7} es C, L, I, T, S, K, M, R, V, F, P, A, W, Q, D, N, G, o Y,

iii. una CDR3 VL de P-CAD X_{L3.1}-X_{L3.2}-X_{L3.3}-X_{L3.4}-X_{L3.5}-X_{L3.6}-X_{L3.7}-X_{L3.8}-X_{L3.9}-X_{L3.10}- X_{L3.11}, en donde

X_{L3.1} es W, R, Y, F, L, N, Q, C, M, I, H, T, A, D, E, S, K, V, o G,

X_{L3.2} es N, C, V, T, S, o A,

X_{L3.3} es W,

X_{L3.4} es F, N, D, E, H, Q, Y, R, o W,

X_{L3.5} es T, I, R, L, C, F, Y, W, Q, M, H, E, N, V, S, D, K, o A,

X_{L3.6} es I, H, C, M, N, L, V, Q, E, S, T, A, K, D, F, Y, G, R, o W,

X_{L3.7} es L, C, R, I, H, Q, E, T, V, M, K, F, o Y,

X_{L3.8} es W, L, C, F, T, N, V, Y, I, M, H, Q, S, K, E, D, A, R, o G,

X_{L3.9} es L, Y, Q, F, H, I, C, R, M, N, D, W, E, K, T, V, A, S, o G,

X_{L3.10} es I, F, K, L, H, Y, M, V, Q, W, T, N, o C,

X_{L3.11} es Q, W, R, F, T, C, Y, V, E, L, N, I, K, o M,

iv. una secuencia de CDR1 VH de P-CAD que comprende X_{H1.1}-X_{H1.2}-X_{H1.3}- X_{H1.4}- X_{H1.5}-X_{H1.6}-X_{H1.7}-X_{H1.8}-X_{H1.9}-X_{H1.10} o X_{H1.5}-X_{H1.6}-X_{H1.7}-X_{H1.8}-X_{H1.9}- X_{H1.10}, en donde

X_{H1.1} es R, Q, I, LC, F, T, G, V, W, M, Y, N, E, P, K, H, D, S, o A,

X_{H1.2} es H, R, C, Q, Y, I, F, K, M, V, L, N, o T,

X_{H1.3} es N, C, R, V, L, T, I, S, K, Q, M, W, A, F, Y, H, o D,

X_{H1.4} es F o Y,

X_{H1.5} es W, R, I, C, K, Y, M, V, F, T, S, L, Q, E, A, N, H, D, o G,

X_{H1.6} es R, I, M, N, Y, C, H, Q, L, K, F, V, T, E, A, 5, D, W, o G,

X_{H1.7} es K, R, L, H, F, Q, N, C, Y, M, I, T, V, o A,

X_{H1.8} es P, R, F, W, H, C, Y, I, M, K, G, S, Q, A, L, N, T, o D,

X_{H1.9} es Y, F, K, I, W, o L,

X_{H1.10} es R, C, L, N, 5, V, T, o A,

v. una secuencia de CDR2 VH de P-CAD que comprende X_{H2.1}-X_{H2.2}-X_{H2.3}- X_{H2.4}- X_{H2.5}-X_{H2.6}- X_{H2.7}-X_{H2.8}-X_{H2.9}-X_{H2.10} o X_{H2.1}-X_{H2.2}-X_{H2.3}-X_{H2.4}-X_{H2.5}-X_{H2.6}-X_{H2.7}-X_{H2.8}-X_{H2.9}-X_{H2.10}-X_{H2.11}-X_{H2.12}-X_{H2.13}-X_{H2.14}-X_{H2.15}-X_{H2.16}-X_{H2.17}, en donde

X_{H2.1} es W,

X_{H2.2} es W, F, Y, I, V, H, L, o Q,

X_{H2.3} es W, F, L, R, C, H, T, N, Y, Q, K, A, I, V, S, M, E, o D,

X_{H2.4} es I, Y, V, Q, F, H, K, C, N, T, E, L, M, D, P, S, A, o W,

X_{H2.5} es C, P, T, S, L, V, M, F,W, Q, K, G, I, A, N, H, E, D, Y, o R,

X_{H2.6} es I, Q, W, V, C, L, K, E, T, M, F, Y, R, S, A, N, H, D, o G,

X_{H2.7} es G, C, L, N, W, F, S, Y, T, D, I, o M,

X_{H2.8} es Q, C, I, Y, W, L, T, V, K, M, H, F, S, R, A, E, N, D, o G,

X_{H2.9} es F, L, V, W, H, C, Y, K, I, Q, R, T, M, N, A, S, o D,

X_{H2.10} es R, W, K, F, C, T, L, Y, N, Q, V, H, M, A, S, o D,

X_{H2.11} es L, F, W, N, Y, H, K, R, I, M, V, C, Q, o E,

X_{H2.12} es W, F, I, Y, L, R, V, M, H, N, C, Q, K, T, D, E, A, o S,

X_{H2.13} es P, R, Q, C, T, I, W, F, K, L, Y, S, V, M, D, o H,

X_{H2.14} es W, C, I, F, T, R, Y, L, Q, S, V, D, N, M, K, A, H, E, o G,

X_{H2.15} es W, I, L, V, F, K, R, H, Y, o M,

X_{H2.16} es W, F, C, T, L, R, N, Q, A, S M, K, E, H, Y, o G,

X_{H2.17} es P, G, T, M, C, E, o V; y

vi. una secuencia de CDR3 VH de P-CAD que comprende X_{H3.1}-X_{H3.2}-

X_{H3.3}-X_{H3.4}-X_{H3.5}-X_{H3.6}-X_{H3.7}-X_{H3.8}-X_{H3.9}, en donde

X_{H3.1} es F, Y, I, R, W, o L,

X_{H3.2} es F, I, C, M, W, Q, L, H, V, N, R, T, D, S, E, A, Y, o K,

X_{H3.3} es H, W, C, I, S, L, T, F, Q, Y, V, A, M, K, N, G, D, o E,

X_{H3.4} es Y, I, M, W, R, H, V, F, C, K, N, Q, L, D, T, S, A, o E,

X_{H3.5} es W, L, V, I, P, C, Y, M, H, T, N, F, D, A, o S,

X_{H3.6} es F, W, C, H, N, R, Y, L, A, Q, E, M, T, I, S, K, o D,

X_{H3.7} es Y, F, o W,

X_{H3.8} es W, F, Y, I, L, Q, R, H, M, N, V, C, T, K, E, D, S, A, P, o G,

X_{H3.9} es W, Y, F, R, I, L, C, V, H, N, K, T, Q, M, o D;

c. el sub-Dominio 1A y el sub-Dominio 1B se unen mediante un ligador de glicina- serina (Ligador 1), y el sub-Dominio 2B y el sub-Dominio 2A se unen mediante un ligador de glicina-serina (Ligador 1); y

d. el primer dominio promotor del heterodímero comprende un ligador de cisteína (Ligador 2) en el sub-Dominio 1B y/o el segundo dominio promotor del heterodímero comprende un ligador de cisteína (Ligador 2) en el sub-Dominio 2A.

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC⁴. La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe*

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo la Examinadora en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la materia reclamada de la presente solicitud. Particularmente, D1 se encuentra dirigido a moléculas de diacuerpo donde la unión entre los polipéptidos es covalente. En este sentido, D1 solo hace referencia al uso de anticuerpos biespecíficos para p-Cadherina (denominado CDH3 en D1) y CD3 en el párrafo [0044].

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Como lo señala la Examinadora, la diferencia entre los diacuerpos de D1 y la presente invención consiste en que el diacuerpo reclamado en D1 no contiene un dominio de unión al antígeno P-cadherina.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Según las afirmaciones de la Examinadora, no existe un efecto técnico atribuible a la diferencia que presenta los diacuerpos heterodiméricos biespecíficos de la invención en comparación con D1. Sin embargo, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora, ya que los ejemplos 3 a 15 del Capítulo Descriptivo de la presente invención se evidencia que los diacuerpos heterodiméricos son agentes altamente específicos y potentes que se unen a células tumorales que expresan el antígeno diana P-Cadherina y activan las Células T a través de la activación de CD3, lo que resulta en un tratamiento innovador y efectivo para el cáncer. Más específicamente, el ejemplo 8 a 14 demuestra la efectividad de 153 LP-DART en varios ensayos y en líneas de células de cáncer que expresan luciferasa como es el cáncer de pulmón, colorrectal y de mama.

Por lo tanto, y contrario a la opinión de la Examinadora, los diacuerpos heterodiméricos de la presente invención muestran un efecto técnico claro derivado de las diferencias anteriormente nombradas, pues se caracterizan por ser agentes altamente específicos y potentes que se unen a células tumorales que expresan el antígeno diana p-Cadherina y reclutan y activan Células T a través de la activación de CD3.

Así las cosas, la presente invención si tiene un efecto técnico demostrado a través de ejemplos concretos como se demostró anteriormente.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Teniendo en cuenta lo anterior, respetuosamente difiero del problema técnico planteado por la Examinadora, en tanto la Guía de la SIC señala que el problema técnico debe ser planteado de la siguiente manera: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*⁵

Pese a lo anterior, la Examinadora plantea el siguiente problema técnico:

“¿Cómo modificar el diacuerpo conocido en D1 para obtener un diacuerpo alternativo con un dominio de unión a P-cadherina?”

Sin embargo, es claro que este planteamiento no tiene en cuenta el efecto técnico proporcionado por las composiciones reclamadas, cuando señala: *“...para obtener un diacuerpo alternativo con un dominio de unión a P-cadherina.”*, ya que simplemente ignora los diacuerpos heterodiméricos reivindicados comprenden variantes alternativas de un dominio de unión a P-cadherina con alta especificidad que se unen a células tumorales que expresan el antígeno diana p-Cadherina y reclutan y activan Células T a través de la activación de CD3.

Adicionalmente, la Examinadora incluye parte de la solución dentro del problema técnico, lo cual evidencia un análisis en retrospectiva, ya que señala que diacuerpos heterodiméricos comprenden *“...con un dominio de unión a P-cadherina”*.

De esta manera, y teniendo en cuenta diacuerpos heterodiméricos reclamados en la presente invención, considero válido reformular el problema técnico de la siguiente manera:

¿Cómo modificar el diacuerpo conocido en D1 para obtener un diacuerpo alternativo con alta especificidad de unión a P-cadherina para el tratamiento del cáncer a través de la activación de CD3?

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) En este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no*

⁵ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), Sección 2.13.5, páginas 131-134

sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Tal y como lo señalé anteriormente, D1 se diferencia de la presente invención en que el diacuerpo reclamado en D1 no contiene un dominio de unión al antígeno P-cadherina. En este sentido, D1 se refiere de forma general al dominio de unión CD3 en el párrafo [0044], junto con otras determinantes de superficie de células de efecto inmunitario, tales como CD16, CD32 o CD64, adicionalmente los diacuerpos de D1 se caracterizan por que la unión entre los polipéptidos es covalente. Por lo que D1, no contiene enseñanzas suficientes que guíen a la persona medianamente versada en la materia a incluir un dominio de unión al antígeno P-cadherina para obtener un anticuerpo heterodimérico biespecífico tal como un anticuerpo LP-DART como se define la Reivindicación 1 y particularmente no uno con alta especificidad de unión a p-Cadherina y CD3.

Ahora bien, en cuanto a D2, este documento define anticuerpos que se unen a P-cadherina, por una serie de características estructurales particulares. Sin embargo los anticuerpos definidos en D2, son estructuralmente diferentes en los CDRs definidos en la Reivindicación 1 y no presentan variantes alternativas de un dominio de unión a P-cadherina con alta especificidad, que se unen a células tumorales que expresan el antígeno diana p-Cadherina y reclutan y activan Células T a través de la activación de CD3.

Teniendo en cuenta lo anterior, ninguna de los anticuerpos divulgados en D2 comprende las secuencias de CDRs específicos de los diacuerpos reclamos en la presente invención. En consecuencia, las enseñanzas de D2, en el mejor de los casos, sugeriría a la persona medianamente versada en la materia anticuerpos que se unen a P-cadherina, pero no hay preferencia en dicho documento de la selección de los CDRs específicos como están definidos en la Reivindicación 1 y mucho menos que estos presenten una alta especificidad de unión a células tumorales que expresan el antígeno diana p-Cadherina y reclutan y activan Células T a través de la activación de CD3.

De lo anterior se concluye que ninguno de los documentos de arte previo citados por la Examinadora sugiere o enseña diacuerpos heterodiméricos biespecíficos como se encuentran estructuralmente definidos en la Reivindicación 1. Por lo tanto, para la persona medianamente versada en la materia no habría sido obvio adicionar un dominio de unión a

P-cadherina con la secuencia de CDRs específicos, como en los diacuerpos de la invención tomando las sugerencias de D1 y D2.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁶. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁷. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”⁸ (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que diacuerpos heterodiméricos biespecíficos que se reclaman en la presente solicitud no podrían haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la Examinadora.

iii) Resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, la Examinadora no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia las composiciones aquí reclamadas, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis de la Examinadora, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos de la presente invención siguiendo los argumentos de la Examinadora, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

⁶ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

⁷ *Ibíd.*, Sección 10.8.1.

⁸ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza la Examinadora, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”⁹ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo de la Examinadora y de la SIC, donde supuestamente el desarrollo de las composiciones aquí reclamadas, son obvias, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones de la Examinadora, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

Es decir, la Examinadora simplemente combina las características previamente mencionadas de D1, y D2 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Así entonces, las conclusiones de la Examinadora simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de los diacuerpos heterodiméricos biespecíficos reclamados en la presente invención a partir de porciones aleatorias del arte previo.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte

⁹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1

previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por examen de fondo adicional.
- Recibo de pago correspondiente a 33 reivindicaciones adicionales.