

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7972 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013279

Señores  
**TENEOBIO, INC.**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “ANTICUERPOS DE CADENA PESADA QUE SE UNEN AL PSMA”

**NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2020/026686

**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 3 de abril de 2020.

**PRIORIDAD:** US 62/830,130 05 de abril de 2019.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

### 1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 26 de julio de 2022 bajo el número NC2022/0010429, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

### 2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de anticuerpos de cadena pesada humanos que se unen al PSMA, con mayor especificidad, para la obtención de imágenes y el tratamiento del cáncer de próstata.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea anticuerpos de cadena pesada, con afinidad de unión a PSMA, como métodos de preparación de anticuerpos, composiciones que los comprenden y su uso en el tratamiento de trastornos que se caracterizan por la expresión de PSMA.

### 3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado número NC2022/0010429 el 26 de julio de 2022.

### 4. De la solicitud de patente

#### 4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Oficio N° 7972 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013279

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "ANTICUERPOS MULTIESPECÍFICOS DE CADENA PESADA QUE SE UNEN AL PSMA Y CD3 Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN".

#### 4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"*

Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara porque no define el anticuerpo multiespecífico de cadena pesada que se une a PSMA, en los términos de sus características técnicas estructurales esenciales completas, es decir mencionando las SEQ ID NO de las tres CDRs, porque tal y como está redactada, solamente está caracterizando el anticuerpo por una de las tres, al incluir la conjunción "y/o". Además, no menciona cuáles son las sustituciones y sus posiciones respecto de las SEQ ID NO: 1 a 23 y tampoco está probada la obtención de anticuerpos funcionales de unión a PSMA que contengan sustituciones en las CDRs o que solamente tengan 1 CDR. También debería mencionar que el anticuerpo que se une a PSMA es de cadena pesada ya que esto corresponde a una característica esencial del mismo. Se le recuerda al solicitante, que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente e incluir todas las características técnicas que permitan definir el alcance de la invención. Se sugiere replantear la reivindicación independiente, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones.

Así mismo, la reivindicación 1 carece de sustento en la descripción, porque como está redactada, al usar el enlazador "y/o" da lugar a generar múltiples combinaciones de CDRs que no han sido obtenidas ni probadas en la descripción. Por lo tanto, se le sugiere definir las combinaciones específicas de las CDRs que caracterizan el anticuerpo reclamado, y que corresponden a lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 2 no es clara, porque la expresión *"tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos"* es imprecisa, por lo cual, no es posible distinguir claramente la invención del estado de la técnica. Se sugiere precisar las sustituciones y su posición en las secuencias reclamadas. Esta reivindicación también carece de sustento, porque no hay evidencia de la obtención de variantes del anticuerpo de cadena pesada anti-PSMA que contenga las CDRs con sustituciones y tampoco se han explorado todas las combinaciones de CDRs reclamadas.

La reivindicación 4 no es clara, porque no define la SEQ ID NO: que comprende la región constante de cadena pesada en ausencia de una secuencia de CH1, en el marco estructural del anticuerpo reclamado.

Las reivindicaciones 5 a 8 no son concisas, repiten materia reclamada en las reivindicaciones 1 y 2. Se sugiere hacer las correcciones pertinentes.

Las reivindicaciones 5 y 6 carecen de sustento en la descripción, porque solamente definen el anticuerpo en términos de una CDR al usar la conjunción "y/o" entre las opciones de secuencia, pero no hay evidencia de la obtención de anticuerpos funcionales de unión a PSMA que tengan solamente una CDR, ya que es conocido que la unión de

**Oficio N° 7972 de 3 de mayo de 2024**

Ref. Expediente N° NC2021/0013279

un anticuerpo a su antígeno está dada por la combinación de al menos tres CDRs, en el caso de anticuerpos únicamente de cadena pesada. Se sugiere definir el anticuerpo por la combinación concreta de sus CDRs completas.

La reivindicación 10 carece de sustento, porque no hay evidencia de la obtención de variantes de las SEQ ID NO: 24 a 58 que justifiquen reclamar el porcentaje de identidad de secuencia. Se sugiere eliminar el porcentaje de identidad o definir las variantes indicando la secuencia de región variable de cadena pesada para cada dominio de unión, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

El capítulo reivindicatorio no es claro y carece de concisión, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en un número excesivo de reivindicaciones independientes, Reivs. 13, 14, 15, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 36, 37, 38, 39, 40 y 52. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Aunque las reivindicaciones 13, 14, 15, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 36, 37, 38, 39, 40 y 52, se han presentado como reivindicaciones independientes y separadas, también carecen de claridad y concisión específicamente, porque es notoria su relación efectiva con el mismo objeto, difiriendo entre sí, en la terminología utilizada para definir las características de la materia a proteger. Se le sugiere presentar el capítulo reivindicatorio conciso y organizado.

Las reivindicaciones 13 a 15 no tienen sustento, porque no hay evidencia de la obtención de anticuerpos que comprendan las múltiples combinaciones de CDRs incluidas en el alcance de las reivindicaciones y solamente se evidencian las CDRs enumeradas en la Tabla 1. Se sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable de los anticuerpos obtenidos y probados en la descripción.

La reivindicación 18 no es clara, ni tiene sustento en la descripción porque menciona que las CDR comprenden *“una secuencia que tiene dos o menos sustituciones en una secuencia de CDR seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-23”*, pero no define la sustitución y su posición respecto a las SEQ ID NO: 1-23, además, no está probada la obtención de variantes que tengan una o dos mutaciones frente a estas secuencias. Se sugiere definir las CDRs por su SEQ ID NO específica.

Las reivindicaciones 18 y 19 no están sustentadas en la descripción porque tal como están redactadas, caracterizan el anticuerpo únicamente con base en una CDR, ya que mencionan que las CDR *“se seleccionan del grupo”*. Se sugiere incluir las SEQ ID NO de las tres CDRs, teniendo en cuenta las combinaciones sustentadas en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 20 y 21 no son concisas porque reclaman materia que se superpone. Se sugiere hacer dependiente la reivindicación 21.

Las reivindicaciones 22 y 23 no son concisas porque reclaman materia que se superpone. Se sugiere hacer dependiente la reivindicación 23.

La reivindicación 32 carece de sustento en la descripción, porque no hay evidencia de la obtención de variantes de las SEQ ID NO: 65 y 66 que justifiquen reclamar el porcentaje de identidad reclamado *“al menos un 95% de identidad”*. Se sugiere eliminar el porcentaje de identidad o definir las variantes indicando la secuencia de región variable de cadena pesada para cada dominio de unión, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

Oficio N° 7972 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013279

Las reivindicaciones 36 a 40 no son claras porque no especifican que la región variable de cadena ligera a la que se refieren se une a CD3. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes.

Las reivindicaciones 46 a 49 no son claras porque las expresiones *“induce menos producción de citocinas en comparación con un dominio de unión al antígeno biparatópico”*, *“expande los linfocitos T CD8+ en mayor medida que un dominio de unión al antígeno biparatópico”*, *“tiene una mayor afinidad por PSMA en comparación con un anticuerpo anti-PSMA monoparatópico”* y *“tiene una función efectora aumentada en comparación con un anticuerpo anti-PSMA monoparatópico”*, hacen referencia a resultados a alcanzar y no definen estructuralmente la invención propuesta en la solicitud. Adicionalmente el término *“mayor”* es relativo, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere hacer las correcciones pertinentes.

La reivindicación 52 no es clara, porque el término *“similar”* es impreciso, por lo cual no es posible determinar la naturaleza de la molécula, y distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos concretos y caracterizantes.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

## 5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 05 de abril de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                                                                 | Fecha de publicación    |
|------|--------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| D1   | WO2017122019 | “Immunoconjugates that bind prostate specific membrane antigen (PSMA)” | 20 de julio de 2017     |
| D2   | WO2016187594 | “Trispecific binding proteins and methods of use”                      | 24 de noviembre de 2016 |
| D3   | WO2018052503 | “CD3 binding antibodies”                                               | 22 de marzo de 2018     |

D1<sup>1</sup> divulga inmunoconjugados que se unen específicamente al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), donde el primer anticuerpo con dominio VH único se une a un epítipo en PSMA y un segundo anticuerpo con dominio VH único que se une a un segundo epítipo diferente en PSMA (Resumen, Reivs. 7 y 8).

D2<sup>2</sup> divulga moléculas triespecíficas que contienen un anticuerpo de dominio único dirigido a PSMA, un scFv anti-CD3E y un anticuerpo de dominio único anti-albúmina (Pág. 31, Párr. [00143], Tabla 2, Ejemplo 13).

D3<sup>3</sup> divulga polipéptidos de unión al antígeno CD3 humano, su preparación y uso en el tratamiento y/o diagnóstico de diversas enfermedades, también se refiere a anticuerpos biespecíficos capaces de activar células efectoras inmunes (Resumen, Reiv 1).

<sup>1</sup><https://patents.google.com/patent/WO2017122019A1/en?q=WO2017122019>

<sup>2</sup><https://patents.google.com/patent/WO2016187594A1/en?q=WO2016187594>

<sup>3</sup><https://patents.google.com/patent/WO2018052503A1/en?q=WO2018052503+>

Oficio N° 7972 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013279

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0010429 del 26 de julio de 2022) se refiere a: “Un anticuerpo que se une a PSMA, que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | D1                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un anticuerpo que se une a PSMA, que comprende                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Inmunoconjugados, anticuerpos de cadena pesada de dominio VH único que se unen específicamente a PSMA, que comprenden (Resumen, Reivs. 7 a 9)                                         |
| una primera región variable de cadena pesada que comprende<br>(a) una CDR1 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1 a 10; y/o<br>(b) una CDR2 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 11 a 17; y/o<br>(c) una CDR3 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 18 a 23. | Las regiones determinantes de la complementariedad CDR3, CDR2, CDR1, y comprenden SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO:2 y SEQ ID NO:1<br>(Reivs. 9 y 10, Pág. 3, Lin. 29 a 31, Pág. 155, Fig. 1.) |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga inmunoconjugados que comprenden anticuerpos de dominio de cadena pesada (VHH) que se unen específicamente a PSMA y sus modalidades biparatópicas (Resumen, Reivs. 7 a 9, Reivs. 8-88, Ejemplo 13), para la formulación de composiciones farmacéuticas y su uso en métodos de tratamiento de cáncer asociado con la expresión de PSMA, cáncer de próstata o un trastorno prostático (Reivs. 72 a 74).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los anticuerpos de dominio de cadena pesada (VHH) que se unen específicamente a PSMA divulgados en D1, consiste en las secuencias de las CDRs específicas reclamadas para la región variable de cadena pesada.

No hay evidencia de que el incluir específicamente en la primera región variable de cadena pesada del dominio de unión a PSMA, una CDR1 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1 a 10; una CDR2 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 11 a 17 y/o una CDR3 que tiene dos o menos sustituciones en cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 18 a 23, proporcione un anticuerpo de cadena pesada que se une a PSMA con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que inmunoconjugados que comprenden un VHH anti-PSMA y sus formatos biparatópicos, con efectos de citotoxicidad en células que expresan PSMA ya habían sido previstos en dicho documento (Reivs. 8-88, Ejemplo 13). Adicionalmente, no hay evidencia de la obtención



Oficio N° 7972 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013279

de anticuerpos que comprenden únicamente un CDR, por lo que no es posible asociar un efecto técnico a la materia tal como se reclama.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los anticuerpos de dominio de cadena pesada (VHH) que se unen específicamente a PSMA conocidos en D1 con el fin de proporcionar otro anticuerpo de cadena pesada que se une a PSMA alternativo?

Sin embargo, las metodologías de mapeo de epítomos en tándem de VH de unión a PSMA, caracterización de anticuerpos en la especificidad anti-PSMA, evaluación de inmunoconjugados biparatópicos que se unen a la proteína diana, procesos de optimización de identificación de CDRs en VH en dominio de unión a PSMA (Pág. 135, Ejemplo 11, Pág. 125, Ejemplo 8, Pág. 60, Lins. 17 a 25, Pág. 70, Lins. 26 a 36), ya están divulgadas en D1 para obtener anticuerpos de cadena pesada específicos anti-PSMA.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar las metodologías de optimización de identificación de CDRs en VH de dominios de unión a PSMA, así como las estrategias de obtención y prueba de anticuerpos biespecíficos o biparatópicos del D1 para obtener anticuerpos de cadena pesada que se unen a PSMA alternativos a los allí divulgados, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona inmunoconjugados capaces de unirse a PSMA humano, comprendiendo un dominio VH humano (Pág. 71, Lins. 29 a 32), las secuencias que caracterizan la región variable de cadena pesada del constructo (Reivs. 38 a 41), el mapeo de epítomos en tándem de VH de unión a PSMA y obtención de anticuerpos biespecíficos (Pág. 135, Ejemplo 11), un polinucleótido que codifica los anticuerpos, el vector que comprende el polinucleótido y la célula huésped recombinante aislada que comprende el vector (Ejemplo 5, Pág. 104, Lins. 1 a 14).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 35, 48 a 51 y 54 a 58 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de cadena pesada anti-PSMA de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 36 (NC2022/0010429 del 26 de julio de 2022) se refiere a: “*Un anticuerpo biespecífico que comprende (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS<br>ESENCIALES                                                                                                                                                                                                            | D2                                                                                                                                               | D3                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un anticuerpo biespecífico que comprende                                                                                                                                                                                                 | Una proteína de unión a antígeno triespecífica, en la que dicha proteína comprende (Reiv. 1)                                                     | Una proteína de unión a antígeno biespecífica, con un dominio de unión específico para CD3 y un dominio de unión específico para un antígeno distinto de CD3 (Reiv. 35)                     |
| i. una región variable de cadena pesada que tiene afinidad de unión a CD3, que comprende una secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 59, una secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 60 y una secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 61, en un marco VH humano; | Un dominio único scFv anti-CD3E que comprende una región variable de cadena pesada (Reivs. 1 a 17, Pág. 31, Párr. [00143], Tabla 2, Ejemplo 13). | Un dominio de cadena pesada variable, CDR1, CDR2 y CDR3 en una estructura VH humana, en la que las secuencias se encuentran en cualquiera de SEQ ID NO: 1 -78 o SEQ ID NO: 80-102 (Reiv. 4) |



Oficio N° 7972 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013279

|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                |                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ii. una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 62, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 63 y secuencias de CDR3 de la SEQ ID NO: 64, en un marco VL humano; y                                          | Una región variable de cadena ligera de unión a CD3 (Reivs. 1 a 17)                            | Un dominio de cadena ligera variable, CDR1, CDR2 y CDR3 en una estructura VL humana, que se encuentran en SEQ ID NO: 19. (Reiv. 5) |
| iii. un dominio de unión al antígeno de un anticuerpo de cadena pesada anti-PSMA, que comprende una secuencia de CDR1 de la SEQ ID NO: 2, una secuencia de CDR2 de la SEQ ID NO: 11 y una secuencia de CDR3 de la SEQ ID NO: 18, en un marco VH humano. | Un dominio único dirigido a PSMA (Reivs. 1 a 17, Pág. 31, Párr. [00143], Tabla 2, Ejemplo 13). | No menciona                                                                                                                        |

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 36 ya que divulga una proteína de unión a antígeno triespecífica que se une a PSMA, CD3 y albúmina (Reivs. 1 a 17, Pág. 31, Párr. [00143], Tabla 2, Ejemplo 13), para la formulación de composiciones farmacéuticas y métodos de uso para el tratamiento de enfermedades como el cáncer (Pág.1, Párr. [0003], Pág. 25, Ejemplo 6).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 36 y las moléculas multiespecíficas anti-PSMA y anti-CD3 divulgadas en D2, consiste en las secuencias de las CDRs reclamadas para la región variable de cadena pesada y ligera que tienen afinidad de unión a CD3 y las CDRs para el dominio de unión a PSMA.

No hay evidencia de que el incluir específicamente las secuencias reclamadas, proporcione un anticuerpo biespecífico de cadena pesada que se une a PSMA y a CD3 con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que anticuerpos que se unen a CD3 y PSMA que tienen actividad citotóxica contra células de cáncer que expresan PSMA ya habían sido previstos en dicho documento (Pág. 29, Ejemplo 10, Fig. 7).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo biespecífico de cadena pesada que se une a PSMA y a CD3 conocido en D2 con el fin de proporcionar otro anticuerpo biespecífico anti-PSMA x anti-CD3 alternativo?

Sin embargo, las estrategias y metodologías para la preparación de anticuerpos biespecíficos que comprenden una región variable de cadena pesada de unión a CD3 (Pág. 4, Párr. [0016], Pág. 5, Párr. [0017]), están divulgadas en D3 que se refiere a la producción de anticuerpos de cadena pesada del subtipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 (Pág. 22, Párr. [0092]), a la caracterización de anticuerpos monoespecíficos y biespecíficos (Pág. 35, Ejemplo 4), así como a proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden dichos anticuerpos (Pág. 29, Párr. [00117]). Además, D3 enseña que en el dominio de unión a CD3 la región variable de cadena pesada, las CDR1, CDR2 y CDR3 están comprendidas en la SEQ ID NO: 1 (Reiv. 4). Es pertinente indicar que las CDRs reclamadas SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60 y SEQ ID NO: 61 (región variable de la cadena pesada) se encuentran comprendidas en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 65 de la solicitud, encontrándose que la SEQ ID NO: 1 divulgada en D3 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 65 también reclamada, como se observa en el alineamiento 1.



Oficio N° 7972 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013279

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2020206330_A1_65      EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSI 60
D3_WO_2018052503_1      EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSI 60
*****

WO_2020206330_A1_65      ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLVT 120
D3_WO_2018052503_1      ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLVT 120
*****

WO_2020206330_A1_65      VSS      123
D3_WO_2018052503_1      VSS      123
***
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO_2020206330_A1_65  100.00  100.00
2: D3_WO_2018052503_1   100.00  100.00
```

**Alineamiento 1.** Entre la SEQ ID NO:65 de la solicitud y la SEQ ID NO: 1 divulgada en D3, en los cuadros azules se identifican las CDR1, CDR2 y CDR3.

De igual forma, D3 divulga que en el dominio de unión a CD3 la región variable de cadena ligera, las CDR1, CDR2 y CDR3 están comprendidas en la SEQ ID NO: 19 (Reiv. 5). Se advierte que las CDRs reclamadas SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63 y SEQ ID NO: 64 (región variable de la cadena ligera) se encuentran comprendidas en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 66 de la solicitud, encontrándose que la SEQ ID NO: 19 divulgada en D3 es 100% idéntica a la SEQ ID NO: 66 también reclamada, como se observa en el alineamiento 2.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2020206330_A1_66      EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPA 60
D3_WO_2018052503_19      EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPA 60
*****

WO_2020206330_A1_66      RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK      107
D3_WO_2018052503_19      RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK      107
*****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO_2020206330_A1_66  100.00  100.00
2: D3_WO_2018052503_19  100.00  100.00
```

**Alineamiento 2.** Entre la SEQ ID NO:66 de la solicitud y la SEQ ID NO: 19 divulgada en D3, en los cuadros azules se identifican las CDR1, CDR2 y CDR3.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los dominios de unión a CD3, y por consiguiente las CDRs de la región variable de cadena pesada y ligera divulgadas en D3, en el anticuerpo multiespecífico de unión a CD3 y PSMA del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 36. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona proteínas de unión a antígeno triespecíficas en las que

Oficio N° 7972 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013279

dichas proteínas comprenden (a) un primer dominio (A) que se une específicamente a CD3 humano; (b) un segundo dominio (B) que es un dominio de extensión de vida media; y (c) un tercer dominio (C) que se une específicamente a un antígeno diana, composiciones farmacéuticas de las mismas, así como ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes y células huésped para producir dichas proteínas de unión a antígenos triespecíficas, y métodos de uso para el tratamiento de enfermedades (Pág. 1, Párr. [0003], Resumen), también divulga enlazadores peptídicos en VH y VL (Pág.13, Párr. [0053]) y la construcción de bibliotecas para sustitución de las CDRs de los dominios de cadena pesada y ligera, mediante mutagénesis (Pág. 31, Párr. [00140]).

Las reivindicaciones dependientes 37 a 47, 52 y 53 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo biespecífico de la reivindicación 36, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2017122019 | 1 a 35, 48 a 51 y 54 a 58  | Nivel inventivo      |
| D2   | WO2016187594 | 36 a 47, 52 y 53           | Nivel inventivo      |
| D3   | WO2018052503 |                            |                      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

Oficio N° 7972 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013279

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                                                                                                                             |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                        |                                               |        |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|--------|--|
| Solicitud No.                                                                                                                                               |                                                                       | Examen de patentabilidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| NC2021/0013279                                                                                                                                              |                                                                       | 1°                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | X                                                | 2°                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                 | 3°                                     |                                               | Revoca |  |
| Solicitud Internacional No.                                                                                                                                 |                                                                       | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| PCT/US2020/026686                                                                                                                                           |                                                                       | 3 de abril de 2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(DD/MM/AÑO)                                                                                                  |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  | Prioridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 | Presentación                           |                                               |        |  |
| 05/04/2019                                                                                                                                                  |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  | X                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| Solicitante                                                                                                                                                 |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| TENEOBIO, INC.                                                                                                                                              |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:                                                                                                         |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| Art. 14                                                                                                                                                     | -                                                                     | Art. 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -                                                | Art. 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -                                               | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |                                               | -      |  |
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                                                                                                                                       |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda                                                                                                                         |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  | 1 a 58                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| Palabras clave utilizadas                                                                                                                                   |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  | Antibodies, PSMA, biparatopic, VHH, Glutamate carboxypeptidase, Antigens, Prostate-specific membrane antigens, heavy chain CD3, biparatopic, multispecific, bispecific, cancer                                                                                                                                  |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda                                                                                                                 |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  | CIP:                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | C07K 16/30, A61K 39/395, A61P 35/00, C07K 16/28 |                                        |                                               |        |  |
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)                                         |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas                                                                                                           | N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Reivindicaciones /Secuencias afectadas           | Citas relevantes del estado de la técnica                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                 |                                        | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |        |  |
| SIPI                                                                                                                                                        | -                                                                     | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                                | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                 |                                        | -                                             |        |  |
| ISA<br>EPO<br>USPTO                                                                                                                                         | WO2017122019                                                          | 20/07/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1 a 35, 48 a 51 y 54 a 58                        | Resumen, Reivs 7 a 9, Reivs. 9 y 10, Pág. 3, Lin 29 a 31, Pág. 155, Fig. 1, Reivs. 8-88, Ejemplo 13, Reivs. 72 a 74, Pág. 135, Ejemplo 11, Pág. 125, Ejemplo 8, Pág. 60, Lins. 17 a 25, Pág. 70, Lins. 26 a 36, Pág. 71, Lins. 29 a 32, Reivs. 38 a 41, Pág. 135, Ejemplo 11, Ejemplo 5, Pág. 104, Lins. 1 a 14 |                                                 |                                        | Y                                             |        |  |
|                                                                                                                                                             | WO2016187594                                                          | 24/11/2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 36 a 47, 52 y 53                                 | Pág. 31, Párr. [00143], Tabla 2, Ejemplo 13, Reivs. 1 a 17, Pág.1, Párr. [0003], Pág. 25, Ejemplo 6, Pág. 12, Párr. [0050], Pág. 12, Párr. [0091], Pág. 31, Párr. [00143] Tabla 2, Pág. 1, Párr. [0003], Resumen, Pág.13, Párr. [0053], Pág. 29, Ejemplo 10, Fig. 7).                                           |                                                 |                                        | Y                                             |        |  |
|                                                                                                                                                             | Hassani, et al.,<br><i>Journal of cellular biochemistry</i>           | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                                | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                 |                                        | A                                             |        |  |
| The Lens                                                                                                                                                    | WO2018052503                                                          | 22/03/2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 36 a 47, 52 y 53<br>SEQ ID NO 65<br>SEQ ID NO 66 | Resumen, Reiv. 35, Reiv. 4, Reiv.5, Pág. 22, Párr. [0092], Pág. 35, Ejemplo 4, Pág. 29, Párr. [00117], Pág. 4, Párr. [0016], Pág. 5, Párr. [0017]                                                                                                                                                               |                                                 |                                        | Y                                             |        |  |
| <sup>(1)</sup> Cita completa literatura no patente (LNP)<br><br>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. |                                                                       | Hassani, M., Hajari Taheri, F., Sharifzadeh, Z., Arashkia, A., Hadjati, J., van Weerden, W. M., Modarressi, M. H., & Abolhassani, M. (2019). Construction of a chimeric antigen receptor bearing a nanobody against prostate a specific membrane antigen in prostate cancer. <i>Journal of cellular biochemistry</i> , 120(6), 10787–10795. <a href="https://doi.org/10.1002/jcb.28370">https://doi.org/10.1002/jcb.28370</a> |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                        |                                               |        |  |
| O                                                                                                                                                           |                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                 |                                        |                                               |        |  |



Oficio N° 7972 de 3 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0013279

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.</p> <p>“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.</p> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> | <p>“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> |
| Fecha del reporte de búsqueda: (28/04/2024)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

