

Señora

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- F. HOFFMANN-LA ROCHE AG - Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**ANTICUERPOS QUE SE UNEN A CÉLULAS CANCEROSAS Y QUE DIRIGEN RADIONUCLEIDOS A DICHAS CÉLULAS**" - Clase **C07K 16/30** - Expediente número **NC2022/0001021**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 10 de enero de 2025.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **270** en relación con materia exceptuada de patentabilidad, la claridad y soporte del capítulo reivindicatorio, suficiencia de la descripción y el nivel inventivo de la presente solicitud, dirijo su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

3.1. **Modificaciones**

Con el fin de superar las objeciones del examinador, es deseo del solicitante presentar una modificación al capítulo reivindicatorio como se explica a continuación:

LLOREDA · CAMACHO & CO

- En la **reivindicación 1 modificada** se incorporó la materia relativa al compuesto radiomarcado de la reivindicación 9 actualmente presentada, así como la materia relativa a los dominios VH y VL definida en la reivindicación 10, numerales a), b), d) y e), actualmente presentada, tal que se proporciona una mejor caracterización del objeto allí reclamado.
- Se incorporaron las **nuevas reivindicaciones 2 y 3**, basadas en los numerales c) y f) de la reivindicación 10 actualmente presentada.
- Se incluyeron las **nuevas reivindicaciones 4 y 5**, las cuales incorporan las características opcionales del numeral f), y los numerales a) y b), respectivamente, de la reivindicación 10 actualmente presentada.
- La materia de la reivindicación 2 actualmente presentada se dividió entre la **reivindicación 6 modificada** y la **nueva reivindicación 7**.
- La materia de la reivindicación 3 actualmente presentada se dividió entre la **reivindicación 8 modificada** y la **nueva reivindicación 9**.
- Las **reivindicaciones 10 y 11 modificadas** corresponden a las reivindicaciones 4 y 5 actualmente presentadas, respectivamente, de las cuales se eliminaron términos tales como “*opcionalmente*” o “*al menos*”.
- La materia de la reivindicación 6 actualmente presentada se dividió entre la **reivindicación 12 modificada** y la **nueva reivindicación 13**.
- En las **reivindicaciones 6, y 10 a 12 modificadas** se incluyó la expresión “*funcional*” en “...un sitio de unión a antígeno funcional para dicho antígeno”, la cual tiene soporte en, al menos, las páginas 3 y 26 de la descripción de la solicitud actualmente presentada.
- La **reivindicación 14 modificada** corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada, de la cual se eliminaron los términos “*opcionalmente*” y “*al menos*”.

LLOREDA · CAMACHO & CO

- La materia de la reivindicación 8 actualmente presentada se dividió entre la **reivindicación 15 modificada** y la **nueva reivindicación 16**.
- La **reivindicación 17 modificada** corresponde a la reivindicación 9 actualmente presentada, de la cual se eliminó el término “o menos”, así como “y/o” se reemplazó por “o”.
- Las **reivindicaciones 18 y 19 modificadas** corresponden a las reivindicaciones 11 y 12 actualmente presentadas, respectivamente.
- La materia de la reivindicación 13 actualmente presentada se dividió entre la **reivindicación 20 modificada** y las **nuevas reivindicaciones 21 y 22**, en donde se reemplazó la expresión “uno o más” por “un” o por “múltiples” apropiadamente.
- La materia de la reivindicación 14 actualmente presentada se dividió entre la **reivindicación 23 modificada** y las **nuevas reivindicaciones 24 y 25**.
- La **reivindicación 26 modificada** corresponde a la reivindicación 15 actualmente presentada.
- Las **reivindicaciones 27 a 29 modificadas** corresponden a las reivindicaciones 16 a 18 actualmente presentadas, respectivamente, en las cuales se reemplazó la expresión “... el primer **y/o** el segundo anticuerpo” por una expresión equivalente: “... el primer anticuerpo, el segundo anticuerpo o tanto el primero como el segundo anticuerpo”. Esta expresión es equivalente también a “uno o ambos del primer y/o segundo anticuerpo”, teniendo en cuenta que para el lector es claro que “y/o” se emplea para indicar que puede tomarse una opción, la otra, o ambas opciones simultáneamente.

De este modo, dicha modificación encuentra soporte en las páginas 31 a 32 de la descripción de la solicitud actualmente presentada.
- La **reivindicación 30 modificada** corresponde a la reivindicación 19 actualmente presentada.

- La materia de la reivindicación 20 actualmente presentada se dividió entre la **reivindicación 31 modificada** y las **nuevas reivindicaciones 32 a 34**, en donde se eliminaron las expresiones “*son opcionales*” e “*y/o*”, y en donde se reemplazó la expresión “*uno o más*” por “*un*” o por “*múltiples*” apropiadamente.
- Las **reivindicaciones 35 a 37 modificadas** corresponden a las reivindicaciones 21 a 23 actualmente presentadas.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **37 reivindicaciones**, que no representan ampliación alguna de la materia, cumpliendo así con los requisitos del artículo 34 de la Decisión Andina 486.

3.2. Materia exceptuada de patentabilidad

En este aspecto, el examinador indica que el objeto de la reivindicación **24** entra en las excepciones de patentabilidad establecidas en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486, dado que se refiere a un método que comprende la administración de un conjunto de anticuerpos a un sujeto.

En relación con lo anterior, por favor note que la reivindicación 24 ya no forma parte del capítulo reivindicatorio, por lo cual ya no se hace referencia alguna a materia no patentable, de modo que la presente objeción ha sido superada.

3.3. Claridad y soporte del capítulo reivindicatorio

Ahora bien, en este respecto, el examinador indica lo siguiente:

- *“Las reivindicaciones 1 a 20 no son claras porque en su preámbulo se reclama ‘un conjunto de anticuerpos’ referencia que no permite establecer cuál es el producto específico que se reclama.”*

LLOREDA·CAMACHO & CO

Se le sugiere al solicitante modificar la redacción de las mencionadas reivindicaciones y definir la invención en términos de una 'composición' o de un 'kit' teniendo en cuenta lo sostenido en la descripción".

Con respecto a esta objeción, atentamente señalo que la expresión "conjunto de anticuerpos" indica claramente el objeto de protección, teniendo en cuenta que la descripción de la solicitud define plenamente dicho objeto, el cual comprende un primer y un segundo anticuerpo (ver, p.ej. págs. 2 y 26 de la descripción actualmente presentada). Así mismo, la reivindicación 1 modificada se refiere a dicho conjunto *que comprende el primer y segundo anticuerpo*, proporcionando una caracterización apropiada para cada uno de ellos. Con base en lo anterior, solicito que la presente objeción sea retirada.

- "La reivindicación 10 no es clara ni presenta sustento en la descripción porque define un conjunto de anticuerpos en términos de que el dominio VH y el dominio VL del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado comprende '(...)', lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales para las CDRs presentes en el dominio VH y en el dominio VL del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado que no han sido contempladas por el solicitante y resultan especulativas frente a su capacidad para reconocer dicho compuesto. (...). Por otra parte, se están definiendo los dominios VH y VL en términos parciales de su estructura aminoácida, al indicar que dichos dominios comprenden una CDR1 de cadena pesada que 'es opcionalmente (...)'; y '(...) y una cadena ligera CDR2 que es opcionalmente (...)'. En este punto, se le aclara al solicitante que, la especificidad y afinidad del sitio de unión al antígeno depende de las secuencias de aminoácidos y de las conformaciones de cada una de las CDRs y, por eso se debe definir exclusivamente en términos de la estructura aminoácida completa (...); o mencionando la estructura aminoácida de las 6 CDRs comprendidas en la VH y la VL. (...)"

Al respecto, indico en primer lugar que la reivindicación 10 actualmente presentada no hace parte del nuevo capítulo reivindicatorio. No obstante, en atención a las observaciones del examinador, la materia de esta reivindicación fue incorporada en las reivindicaciones 1 a 5 del capítulo reivindicatorio modificado, evitando emplear los términos “opcionalmente” o “y/o”. Adicionalmente, tal como se menciona en el concepto técnico, en la reivindicación 1 modificada se definen las secuencias de las CDRs que influyen la unión al antígeno, como será explicado a continuación, con respecto a las objeciones elevadas para la reivindicación 1 actualmente presentada:

- La reivindicación 1 no es clara porque no define un conjunto de anticuerpos en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, es decir indicando el antígeno específico expresado en la superficie de una célula objetivo, así como el compuesto radiomarcado reconocido por las moléculas de unión; y la estructura aminoácida que caracteriza la VH de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado presente en el primer anticuerpo; y el dominio variable de la VL de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado presente en el segundo anticuerpo. Además, se debe mencionar la estructura aminoácida que caracteriza las VH y VL que forman el sitio de unión un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo.

En relación con esta observación, resalto que en la reivindicación 1 modificada se especifica que el compuesto radiomarcado *comprende Pb-DOTAM*, y además se definen las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) involucradas en la formación del sitio de unión a antígeno funcional para dicho compuesto radiomarcado.

En este punto, traigo a colación la *Guía de examen de solicitudes de patentes sobre anticuerpos*, en donde se manifiesta que la caracterización de los anticuerpos en términos de sus CDRs es permisible (ver pág. 36, sección 6. *Reivindicaciones – artículo 30 –*, numeral 12, Ejemplo 2). Adicionalmente, de acuerdo con lo explicado en la pág. 34 de dicha Guía, no es necesario definir el antígeno objetivo en la reivindicación independiente de este caso, considerando que i) este no es esencial para el objeto de la invención el cual será desarrollado más adelante en lo relativo al nivel inventivo, y ii) la descripción de la solicitud proporciona información suficiente sobre tal antígeno objetivo (ver pág. 26 a 32 de la descripción actualmente presentada).

En conexión con a lo anterior, es preciso indicar que, para este caso particular, no es necesario definir *las seis* CDR en la reivindicación independiente 1, teniendo en cuenta que la solicitud proporciona datos sobre la identidad de los residuos de contacto. En este sentido, la solicitud enseña la identidad de los residuos de parátipo, los cuales no implican residuos en la CDR1 de la cadena pesada ni en la CDR2 de la cadena ligera (ver pág, 192 a 175 de la descripción actualmente presentada), por lo cual no son una característica técnica que *deba* estar definida en la reivindicación independiente.

De este modo, dichos residuos de parátipo se declararon *invariantes* en la reivindicación 1, es decir, las posibles sustituciones excluyen explícitamente Phe50, Asp56, Tyr58, Glu95, Arg96, Asp97, Pro98, Ala100C, Tyr100D, Tyr99, Tyr28, Asp32, Gly91, Tyr92, Asp93, Thr95c y Tyr96, con lo cual se hace una limitación razonable al alcance de la invención.

Considerando lo anterior, la reivindicación 1 modificada define de manera clara el conjunto de anticuerpos de la invención, indicando el compuesto radiomarcado y los CDRs involucrados en la unión al antígeno, por lo cual solicito atentamente que la presente objeción sea considerada superada.

- "La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción porque define un conjunto de anticuerpos en términos de que este comprende '(...)', lo cual abarca un sinnúmero de moléculas de anticuerpos dirigidas a cualquier antígeno objetivo y al cualquier compuesto radiomarcado, caracterizados por cualquier estructura aminoácida para sus cadenas pesadas y ligeras, las cuales no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante.

Con respecto a esta observación, y teniendo en cuenta lo explicado para la observación anterior, cabe señalar que la reivindicación 1 modificada ahora indica el compuesto radiomarcado y las secuencias de las CDRs involucradas en la unión al antígeno, o una variante de las mismas con hasta 3 sustituciones – es decir, se define el máximo de sustituciones que puede presentar la variante –. En ese sentido, la reivindicación 1 modificada no pretende proteger *un sinnúmero de moléculas de anticuerpos*, sino que representa una generalización razonable de las enseñanzas de la descripción.

En este aspecto, por favor note que definir el antígeno objetivo implicaría una limitación indebida al alcance de la protección, dado que la naturaleza del objeto de la invención, y en consecuencia, su aporte al campo técnico correspondiente, *no recae* en la identidad de dicho antígeno objetivo.

En consecuencia, la presente objeción puede considerarse superada.

- Las reivindicaciones 2, 4 y 5 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque reclaman un conjunto de anticuerpos en términos que el primer y el segundo anticuerpo comprenden cada uno "un fragmento de anticuerpo"; "fragmento Fv (...)" y "fragmento de cadena ligera completo" expresiones que abarcan fragmentos no funcionales de dichas moléculas. Se le sugiere al solicitante modificar la redacción de las mencionadas reivindicaciones e incorporar la expresión "fragmento funcional de unión al antígeno".

En atención a su observación, la expresión "funcional" fue incorporada en las reivindicaciones 6 y 10 a 12 modificadas (basadas en las reivindicaciones 2, y 4 a 6 actualmente presentadas), al referirse a un *sitio de unión a antígeno funcional*.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que estas reivindicaciones 6 y 10 a 12 son dependientes (directa o indirectamente) de la reivindicación 1, en la cual se especifica que los anticuerpos *se unen a un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo*, es decir que las modalidades no funcionales no se encuentran cubiertas en el capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto, solicito que la presente objeción sea considerada superada.

- "Las reivindicaciones 2 a 8 no son claras ni presentan sustento en la descripción porque no aportan ninguna característica técnica funcional ni estructural al conjunto de anticuerpos reclamados, en su lugar, se definen dichas moléculas de unión en términos de una prosa muy general que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. (...)"

En relación con esta observación, resalto que las reivindicaciones 6 a 16 del capítulo reivindicatorio modificado (basadas en las reivindicaciones 2 a 8 actualmente presentadas), de hecho sí proporcionan características funcionales y estructurales del conjunto de anticuerpos reclamado, tal como la presencia de dominios VL o VH, las secuencias de cadena pesada y ligera de los anticuerpos, una definición más precisa de los fragmentos de anticuerpos y características funcionales que incluyen una función efectora reducida o eliminada. De este modo, dichas reivindicaciones presentan características técnicas adicionales del objeto reclamado, por lo que solicito que la presente objeción sea considerada superada.

- "La reivindicación 8 no es clara porque presenta errores tipográficos relacionados con la dependencia de las reivindicaciones puesto que se menciona "El conjunto de anticuerpos de la reivindicación 18 o 19". Se le sugiere al solicitante realizar las correcciones que considere pertinentes".

Al respecto, la dependencia de la reivindicación 15 modificada (basada en la reivindicación 8 actualmente presentada) fue debidamente ajustada, de modo que ya no incluye el error tipográfico señalado por el examinador, por lo cual la presente objeción ha sido superada.

- "La reivindicación 12 no es clara ni presenta sustento en la descripción porque hace referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan los dominios variables de cadena pesada (VH) y de cadena ligera (VL) del sitio de unión al antígeno funcional para el compuesto radiomarcado de la invención. Sin embargo, en la descripción no se hace referencia a que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas entre un 90% y 99% de identidad con respecto a las secuencias de aminoácidos de referencia mencionadas en dicha reivindicación. (...)".

De manera similar, el examinador establece que:

- "La reivindicación 17 no es clara ni presenta sustento en la descripción porque hace referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan los dominios variables de cadena pesada (VH) y de cadena ligera (VL) del sitio de unión al antígeno CEA de la invención. Sin embargo, en la descripción no se hace referencia a que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas entre un 90% y 99% de identidad con respecto a las secuencias de aminoácidos de referencia mencionadas en dicha reivindicación. (...)".

En relación con las dos observaciones anteriores, es de resaltar que tales porcentajes de identidad definidos en las reivindicaciones refleja una generalización razonable de la invención reivindicada, teniendo en cuenta que los péptidos y las proteínas pueden sufrir mutaciones en su estructura sin cambiar su actividad ni modificar sus características técnicas esenciales, y en caso de no incluirlas, la protección de la invención se vería indebidamente limitada.

Adicionalmente, cabe resaltar que en la página 38 de la mencionada Guía para examen de solicitudes sobre anticuerpos se enseña que "el examinador debe revisar si el porcentaje de identidad se refiere a una característica técnica del anticuerpo definido en la reivindicación independiente o si este se menciona en las reivindicaciones dependientes como modalidades preferidas de la invención".

En ese sentido, dicha Guía expone que, si la reivindicación independiente define todas las características técnicas esenciales de un anticuerpo, la mención a porcentajes de identidad en reivindicaciones dependientes es permitida, puesto que ellas cuales comprenden las características técnicas esenciales de la reivindicación independiente.

De este modo, considerando que la reivindicación 1 modificada ahora se limita a definir más específicamente el parátipo, por lo cual la materia de las reivindicaciones dependientes 19 y 28 modificadas (correspondientes a las reivindicaciones 12 y 17 actualmente presentadas) corresponde efectivamente a modalidades preferidas de la invención que fue debidamente definida en la reivindicación independiente 1.

Sumado a esto, como se discutió previamente, las reivindicaciones no permiten variantes no funcionales, ni se pretende proteger un *sinnúmero de posibilidades estructurales*. Por el contrario, el alcance de la invención fue adecuadamente definido.

En consecuencia, solicito amablemente que las dos objeciones anteriores sean consideradas superadas.

- Las reivindicaciones 2 a 5, 7 a 10, 13, 14, 16, 17, 18 y 20 no son claras porque las expresiones "opcionalmente", "y/o", "al menos", "o menos" y "uno o más" son imprecisas y no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere sustituirlas por términos precisos.

Al respecto, atendiendo a la sugerencia del examinador, los términos objetados fueron eliminados del capítulo reivindicatorio, y en su lugar, fueron sustituidos por términos precisos, en donde fue apropiado.

Además, la materia relevante definida como opcional en las reivindicaciones actualmente presentadas fue incorporada en nuevas reivindicaciones dependientes.

En relación con esto, cabe señalar que el término “uno o más” fue sustituido por una redacción equivalente, de manera que se reclama por un lado “un residuo...” y por otro lado “múltiples residuos...”. De este modo, *múltiples* hace referencia a un sinónimo de *más*, por lo cual, dicha modificación encuentra pleno soporte en la descripción de la solicitud y en el conocimiento medio de un lector.

- La reivindicación 20 (b) no es clara porque presenta errores tipográficos relacionados con las secuencias de aminoácidos que caracterizan la cadena pesada del primer anticuerpo (SEQ ID NO: 51 y 52), puesto que se menciona “(...) de la SEC. ID. NO: 52 o en donde la secuencia AST se agrega al extremo C de la SEC. ID. NO: 32”. Se le sugiere al solicitante realizar las correcciones que considere pertinentes.

Atendiendo a esta observación, por favor note que el error tipográfico identificado fue corregido en la nueva reivindicación 32, la cual incorpora la materia opcional de la reivindicación 20 (b) actualmente presentada, en donde se encontraba tal error. Por lo tanto, la presente objeción puede considerarse superada.

- La reivindicación 23 no presenta sustento en la descripción, porque se refiere a cualquier célula que pueda ser empleada como huésped para la obtención del conjunto de anticuerpos reclamado, cuya única característica técnica es que comprende un vector de expresión o conjunto de vectores de expresión que comprenden los ácidos nucleicos que codifican el conjunto de anticuerpos de la invención.

Se sugiere al solicitante definir la materia reclamada en términos de una línea celular teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción.

En relación con lo anterior, quiero resaltar que la caracterización proporcionada para la célula definida en la reivindicación 37 modificada (correspondiente a la reivindicación 23 actualmente presentada) es suficiente, considerando que dicha célula se caracteriza porque expresa los anticuerpos de la invención, en los cuales recae la naturaleza inventiva de la solicitud.

En este sentido, cabe señalar que la página 18 de descripción de la solicitud actualmente presentada, proporciona la definición de *célula huésped*, en donde se indica que se trata de “*células en las que se ha introducido ácido nucleico exógeno, incluyendo la progenie de dichas células*”, lo cual le otorga pleno sustento a la materia reclamada en la reivindicación 37 modificada.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial supera completamente las objeciones del examinador, puesto que es claro al definir la materia objeto reclamada, y está enteramente sustentado por las enseñanzas de la descripción, cumpliendo plenamente con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486.

4. Descripción

El examinador alega que la descripción no divulga la invención de forma suficientemente clara y completa para que una persona con formación en la materia pueda ejecutarla. Esto se debe a que se reclama un conjunto de anticuerpos, de los cuales no se definen los dominios VH y VL, el antígeno de la célula objetivo ni el compuesto radiomarcado al que se unen.

Con respecto a lo anterior, por favor note que el capítulo reivindicatorio fue modificado, de tal manera que reclama una generalización razonable de las enseñanzas de la descripción de la solicitud actualmente presentada, indicando en la reivindicación independiente 1 el compuesto radiomarcado y las CDRs de los anticuerpos involucradas en la unión al antígeno, como se desarrolló en la sección anterior de este memorial.

Por lo tanto, se cumple con lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486.

5. **NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el examinador alega que la reivindicación **1**, y sus reivindicaciones dependientes **2 a 23** no son inventivas a la luz de los documentos WO2017087789 (**D1**) y WO2019122350 (**D2**).

En este aspecto, el examinador considera que D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, puesto que se refiere a un sistema de dos componentes para el tratamiento de una afección caracterizada por la presencia de células no deseadas, en donde algunas realizaciones mencionan construcciones preescindidas complementarias en el sistema de dos componentes mediante un scFv dirigido. En relación con esto, se enseña que las construcciones 6246 y 6247 comprenden un scFV anti-EPCAM y un dominio anti-CD3E (6246 el dominio VH y 6247 el dominio VL).

Con respecto a lo anterior, el examinador afirma que la diferencia entre la invención y D1 radica en que, en el conjunto de anticuerpos, el dominio VH del primer anticuerpo y el dominio VL del segundo, en conjunto, son capaces de formar el sitio funcional de unión al antígeno para el compuesto radiomarcado.

Sin embargo, él establece que *el conjunto de anticuerpos reclamado en la reivindicación 1 no se define en términos de sus características esenciales completas, y por ello, no asocia la diferencia antes mencionada con los datos de la descripción que prueban los efectos técnicos aportados por la invención.*

En vista de lo anterior, el examinador reformula el problema técnico objetivo como la necesidad de modificar el conjunto de anticuerpos de D1 para proporcionar un conjunto *alternativo* de anticuerpos.

Considerando el problema técnico reformulado, él encuentra que D2 supliría tal diferencia, puesto que este documento se refiere a una composición que comprende al menos dos hemicuerpos complementarios, cada uno con una fracción diana diferente que se une a un antígeno de superficie celular distinto, y un fragmento diferente de un dominio funcional. Al respecto, D2 menciona la posibilidad de formar un dominio funcional para una etiqueta detectable, tal como un fluoróforo, un isótopo, una enzima o similar.

En consecuencia, el examinador concluye que un experto en la materia estaría motivado a incluir el conjunto de anticuerpos, caracterizado por un primer y un segundo hemicuerpo que comprende un primer y un segundo dominio variable de unión al antígeno funcional para un compuesto radiomarcado (isótopo) del D2 en el sistema D1, logrando así el objeto de la reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

Del mismo modo, el examinador afirma que las reivindicaciones 2 a 23 no contribuyen al nivel inventivo del producto de la reivindicación 1, por lo cual también son consideradas obvias.

No obstante, declaro que **el conjunto de anticuerpos reclamado en la presente solicitud no se obtiene de manera obvia a partir D1 o D2, solos o en combinación**, y, además, el objeto de la invención **exhibe ventajas técnicas**, como se demuestra a continuación:

En primer lugar, resalto que la reivindicación 1 fue modificada, de tal manera que ahora define completamente las características técnicas estructurales y funcionales del conjunto de anticuerpos de la invención, incluyendo el compuesto radiomarcado (Pb-DOTAM) y las secuencias de las CDRs relevantes para la unión al antígeno.

En conexión con lo anterior, es preciso remarcar la diferencia entre la invención y el documento más cercano a ella, D1, puesto que dicho documento **no enseña, ni sugiere** que los anticuerpos puedan formar un sitio de unión para un compuesto radiomarcado.

Esto se debe a que **D1 tiene un objetivo distinto al de la presente solicitud**. Si bien dicho documento se relaciona con el tratamiento del cáncer o enfermedades causadas por células indeseadas, la solución que propone D1 se relaciona con el reclutamiento de células T.

En ese sentido, si la persona versada en la materia buscara alternativas de sistemas de anticuerpos basándose en las enseñanzas de D1, dicha persona no encontraría motivación alguna para cambiar el objetivo de reclutar células T, ya que, en contraste con D1, la presente invención se relaciona con **radioinmunoterapia dirigida**.

En este aspecto, cabe mencionar que, en este tipo de inmunoterapia, es importante evitar la formación de un complejo entre el anticuerpo y el compuesto radiomarcado en la sangre, dado que dicho complejo tendría una larga vida media en la sangre en comparación con el compuesto radiomarcado solo. De este modo, los métodos de radioinmunoterapia predirigida suelen utilizar un agente de eliminación o bloqueo, que se administra entre la etapa de administración del anticuerpo y la etapa de administración del compuesto radiomarcado, es decir, un *método de tres pasos* (ver pág. 1 de la descripción de la solicitud). El objetivo es eliminar el anticuerpo de la sangre y/o bloquear el sitio de unión del anticuerpo circulante para el compuesto radiomarcado, de forma que se pueda administrar suficiente radiactividad para un tratamiento efectivo, al mismo tiempo que se limita la toxicidad adversa.

Sin embargo, el momento y la dosis del agente de eliminación deben elegirse con cuidado, por lo cual la necesidad de dicho agente de eliminación representa un factor complicado en un método de pre-direccionamiento. Por lo tanto, el problema técnico objetivo es la necesidad de desarrollar moléculas de unión a antígenos en células objetivo que dirijan radionucleidos a tales células, para métodos de radioinmunoterapia en los cuales se evite el uso de agentes de eliminación o bloqueo.

Teniendo en cuenta lo anterior, el formato del *conjunto de anticuerpos* tal como se reclama, significa que un sitio de unión funcional para el radioligando se forma solo *in situ* cuando el primer y segundo anticuerpos se unen al antígeno objetivo, dado que en la sangre hay poca o ninguna asociación estable entre el primer y el segundo anticuerpo, y por tanto, muy poca o ninguna unión estable del compuesto radiomarcado (ver pág. 2 a 3 de la descripción).

De esta forma, la materia reclamada **resuelve dicho problema técnico objetivo**, puesto que el formato mencionado evita que surja un complejo entre el conjunto de anticuerpos y el compuesto radiomarcado en la circulación sanguínea, y por ende, se elimina la necesidad de un agente de eliminación o bloqueo.

Adicionalmente, al eliminar la necesidad de dicho agente, se da lugar a un *método de dos pasos* – administración de los anticuerpos y luego la administración del compuesto radiomarcado – al tiempo que se consigue una acumulación de radiactividad tumoral alta y específica, la cual es comparable con el método de tres pasos, de acuerdo con los resultados reportados, por ejemplo, en el Ejemplo 6b, en donde se estudió la distribución de ^{212}Pb -DOTAM pre-dirigido en ratones (ver pág. 209 de la descripción), o en el Ejemplo 6d, en donde se comparó la eficacia terapéutica después de 3 ciclos de radioinmunoterapia pre-dirigida (ver pag. 218 de la descripción).

Este diseño particular del diseño del conjunto de anticuerpos, junto con el contexto particular en el cual se enmarca, es decir, la radioterapia dirigida, conlleva a **ventajas técnicas** que **no se enseñan ni se sugieren en el arte previo**.

Sumado a lo anterior, es necesario resaltar que **D2 no supe la diferencia entre la invención y D1**. De manera similar a D1, aunque D2 esté relacionado con el tratamiento del cáncer, este documento *no comparte con la presente solicitud* el objetivo de eliminar la necesidad de un agente de eliminación o bloqueo en un método de radioinmunoterapia dirigida.

Además, el uso de un compuesto radiactivo se menciona solo como una posibilidad, entre varias opciones, para tener *una etiqueta detectable*, a diferencia de la presente invención, que busca lograr evitar la formación del complejo anticuerpo-compuesto radiomarcado, sin tener que emplear dicho agente de eliminación.

Teniendo en cuenta lo anterior, las enseñanzas de D2 no motivarían a la persona versada en la materia a incluir un conjunto de anticuerpos como el reclamado en el sistema divulgado en D1, ni le darían una expectativa razonable de éxito de poder obtener las ventajas técnicas demostradas por el objeto de la invención, como se reportan en la descripción de la solicitud.

Ventajas técnicas adicionales de la invención

En la descripción de la solicitud se reporta adicionalmente, la capacidad de un anticuerpo para unirse a un quelante puede depender del ion metálico complejoado con él, y que los diferentes anticuerpos pueden tener diferentes perfiles de unión para los diferentes quelatos metálicos (ver las tablas de las pág. 172 y 181). En este aspecto, los anticuerpos de la invención demostraron tener una capacidad similar para unirse tanto a un Bi-DOTAM como a un quelato Pb-DOTAM.

Así, el ^{212}Pb puede utilizarse como un "*generador in vivo*" para el ^{212}Bi (ver pág. 43 de la descripción), es decir, que durante el tratamiento, el ^{212}Pb sufre una desintegración radiactiva a ^{212}Bi , por lo que la capacidad de los anticuerpos de la invención de unirse tanto a ambas partes terapéuticas, tanto al producto inicial como al de descomposición, representa una **ventaja técnica inesperada e impredecible**.

Además, los anticuerpos de la invención tienen una baja capacidad para unirse a otros quelatos como el Cu-DOTAM y el Zn-DOTAM, lo cual también tiene utilidad, ya que permite una "etapa de enfriamiento" en la preparación del compuesto radiomarcado, dado que, después del radiomarcaje, un exceso de DOTAM no quelado permanece en la solución. Si este se introduce en el cuerpo, quelará iones naturales como el calcio, y este quelato puede competir con el DOTAM radiomarcado para unirse al anticuerpo, lo que reduciría la eficacia del tratamiento terapéutico.

Por lo tanto, los anticuerpos reclamados permiten evitar dicho problema, ya que, antes de la administración, el exceso de DOTAM puede quelarse con Cu o Zn, y el anticuerpo mostrará una fuerte preferencia por unirse *al DOTAM terapéutico radiomarcado* sobre el Cu-DOTAM o Zn-DOTAM apagado. Esta es una **ventaja adicional** que surge de la estructura del conjunto de anticuerpos tal como se define en las reivindicaciones.

En vista de las diferencias mencionadas y de los efectos técnicos inesperados y ventajosos que presenta el objeto reivindicado sobre el arte previo, y considerando que la reivindicación 1 modificada representa una generalización razonable de las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud (como se discutió anteriormente con respecto a la claridad), la persona normalmente versada en la materia **no encontraría motivación** ni enseñanzas para obtener la invención, con sus ventajas asociadas, a partir de lo divulgado en D1 y D2.

En consecuencia, el objeto del capítulo reivindicatorio modificado sí es inventivo, cumpliendo con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de 200, y la presente objeción se puede dar por superada.

LLOREDA · CAMACHO & CO

6. Anexo a este memorial, presento:

- Copia de las páginas **231 a 244** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 3.1.** del presente memorial, constituido por **37 reivindicaciones.**

7. Adicional a esto, informo que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se efectuó el día de hoy.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**