

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

Señores

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS QUE SE UNEN A CÉLULAS CANCEROSAS Y QUE DIRIGEN RADIONUCLEIDOS A DICHAS CÉLULAS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2020/069561

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 10 de julio de 2020.

PRIORIDAD: EP 19186135.0 12 de julio 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 04 de abril de 2025 bajo el número NC2022/0001021, 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 desarrollar moléculas de unión que se unen a antígenos en células objetivo y que dirijan radionucleidos a dichas células, para ser empleados en métodos de pre - direccionamiento para la formación de imágenes o radioinmunoterapia evitando el uso de agentes de eliminación o de bloqueo.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un conjunto de anticuerpos que comprende: i) un primer anticuerpo que se une a un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, y que además comprende un dominio VH de un sitio de unión a antígeno para un compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VL de un sitio de unión a antígeno para el compuesto radiomarcado; y ii) un segundo anticuerpo que se une al antígeno expresado en la superficie de la célula objetivo, y que además comprende un dominio VL de un sitio de unión al antígeno para el compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VH del sitio de unión al antígeno para el compuesto radiomarcado, en donde dicho dominio VH del primer anticuerpo y dicho dominio VL del segundo anticuerpo son juntos capaces de formar un sitio de unión al antígeno funcional para el compuesto radiomarcado.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 04 de abril de 2025 bajo el número NC2022/0001021.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

4.1. 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 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; y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza las tres CDRs completas del dominio variable de la cadena pesada (VH) de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb-DOTAM presente en el primer anticuerpo; y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza las tres CDRs del dominio variable de la cadena ligera (VL) de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado Pb-DOTAM presente en el segundo anticuerpo. Además, se debe mencionar la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el dominio variable de la cadena pesada (VH) y el dominio variable de cadena ligera (VL) que forman el sitio de unión un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo para cada anticuerpo. Se le recuerda al solicitante que, la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas del conjunto de anticuerpos reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y, definir el conjunto de anticuerpos exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales completas.
- La reivindicación 1 no es concisa ni presenta sustento en la descripción porque define un conjunto de anticuerpos en términos de que este comprende "(...) i) un primer anticuerpo que se une a un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, y que además comprende un dominio VH de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VL del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado; y ii) un segundo anticuerpo que se une a dicho antígeno expresado en la superficie de la célula objetivo, y que además comprende un dominio VL de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VH del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado (...)", lo cual abarca un sinnúmero de moléculas de anticuerpos dirigidas a cualquier antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, caracterizados por cualquier estructura aminoácida para la CDR-H1 del dominio VH del primer anticuerpo; cualquier estructura aminoácida para la CDR-L2 del dominio VL del segundo anticuerpo; y cualquier estructura aminoácida para la región VH y VL del dominio de unión al antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo unión para cada anticuerpo.

Por otra parte, se están definiendo los dominios VH y VL en términos parciales de su estructura aminoácida, al no incluir las estructuras que caracterizan la CDR-H1

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

del dominio VH del primer anticuerpo y la CDR-L2 del dominio VL del segundo anticuerpo. Además, no se mencionan los residuos aminoácidos donde se llevan a cabo las sustituciones de aminoácidos en las CDR-H2 y CDR-H3 de la VH de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb-DOTAM; y en las CDR-H1 y CDR-H3 de la VL de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado Pb-DOTAM presente en el segundo anticuerpo, y los correspondientes aminoácidos sustituyentes con respecto a las secuencias de aminoácidos de referencia.

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 (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el dominio variable de la cadena pesada (VH) y el dominio variable de cadena ligera (VL); o a partir de la estructura aminoácida de la cadena pesada y la cadena ligera completa; o mencionando la estructura aminoácida de las 6 CDRs comprendidas en la VH y la VL para cada anticuerpo. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y, limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las VH y VL que caracterizan los dominios de unión al compuesto radiomarcado y al antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, del conjunto de anticuerpos reclamado, de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.

- Las reivindicaciones 2 y 3 no son concisas ni presentan sustento en la descripción porque definen un conjunto de anticuerpos en términos de que este comprende “(...) una CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos GFSLSTYSMS (SEC. ID. NO: 1) o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones en la SEC. ID. NO: 1”; y “(...) CDR 2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos QASKLAS (SEQ ID NO: 5) o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones en SEQ ID NO: 5”, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales para dichas 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. Además, no se mencionan los residuos aminoácidos donde se llevan a cabo dichas modificaciones, y los correspondientes aminoácidos sustituyentes con respecto a las secuencias de aminoácidos referencia. Se le sugiere al solicitante, limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las CDRs de los dominios variables VH y VL que conforman el sitio de unión al compuesto radiomarcado reclamado, de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 10 y 12 no son claras porque refieren los términos: “comprende o consiste” o “comprende o que consiste” en una misma reivindicación y, por lo tanto, incluyen enlazadores abiertos y cerrados de manera simultánea, que impiden establecer el alcance de la materia allí incluida. Se sugiere al solicitante emplear únicamente un enlazador, ya sea de tipo abierto o cerrado por reivindicación, de manera que puedan delimitarse los elementos allí incluidos apropiadamente.
- La reivindicación 10, no es clara ni presenta sustento en la descripción porque reclama un conjunto de anticuerpos en términos que el primer y el segundo anticuerpo comprenden cada uno “un fragmento de cadena ligera completo”; que

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

es una expresión que abarca fragmentos no funcionales de dichas moléculas. Se le sugiere al solicitante modificar la redacción de la mencionada reivindicación e incorporar la expresión *“fragmento funcional de cadena ligera completo”*.

- La reivindicación 19 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. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en esta reivindicación por sus secuencias completas, las cuales además deben estar adjuntas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Finalmente, se le recuerda al solicitante que no es adecuado emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que, esta definición no permite establecer las secuencias aminoácidas exactas a las que se refieren, ya que, abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas en la solicitud y pueden incluir variantes estructurales no funcionales del parátipo que se une al antígeno de interés.
- La reivindicación 28 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. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en esta reivindicación por sus secuencias completas, las cuales además deben estar adjuntas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Finalmente, se le recuerda al solicitante que no es adecuado emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que, esta definición no permite establecer las secuencias aminoácidas exactas a las que se refieren, ya que, abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas en la solicitud y pueden incluir variantes estructurales no funcionales del parátipo que se une al antígeno de interés.
- Las reivindicaciones 10 a 12, 14, 20 a 22, 32 y 33 no son claras porque hacen referencia erróneamente a las expresiones “extremo N”, “extremo C” y “al término C” para referirse a la distribución estructural de cada una de las cadenas pesadas y ligeras del conjunto de anticuerpos reclamados. No obstante, se le aclara al solicitante que la terminología correcta para referirse al extremo de una proteína o polipéptido que finaliza con un aminoácido que tiene un grupo amino es extremo N - terminal o amino terminal; así mismo para referirse a la región final de la cadena de aminoácidos que termina en un grupo carboxilo es extremo C - terminal o carboxilo terminal. Se le sugiere al solicitante realizar las correcciones que considere pertinentes.

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

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

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

De acuerdo con lo anterior, se considera la falta de suficiencia en la descripción debido a que, se reclama “cualquier” conjunto de anticuerpos que comprende: i) un primer anticuerpo que se une a “cualquier” antígeno expresado en la superficie de “cualquier” célula objetivo que comprende “cualquier” región variable de cadena pesada (VH) y “cualquier” región variable de cadena ligera (VL) con “cualquier” estructura aminoácida; y, que además comprende un dominio VH de un sitio de unión a un antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb–DOTAM caracterizado por “cualquier” estructura aminoácida para la CDR-H1, pero que no comprende un dominio VL del sitio de unión a un antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb–DOTAM; y ii) un segundo anticuerpo que se une a “cualquier” antígeno expresado en la superficie de “cualquier” célula objetivo que comprende “cualquier” región variable de cadena pesada (VH) y “cualquier” región variable de cadena ligera (VL) con “cualquier” estructura aminoácida; y, que además comprende un dominio VL de un sitio de unión a un antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb–DOTAM caracterizado por “cualquier” estructura aminoácida para la CDR-L2, pero que no comprende un dominio VH del sitio de unión a un antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb–DOTAM, donde dicho dominio VH del primer anticuerpo y dicho dominio VL del segundo anticuerpo son juntos capaces de formar el sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb–DOTAM, pero la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para el desarrollo de los siguientes anticuerpos biespecíficos BsAb CEA–dividido–DOTAM–VH/VL dirigidos a los epítomos CH1A1A o A5B7 de CEA denominados:

- (i) P1AD8749 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 28, una segunda cadena pesada de SEQ ID. NO: 32 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 34;
- (ii) P1AD8592 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 30, una segunda cadena pesada de SEC. ID. NO: 33 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 34;
- (iii) P1AE4956 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 51 y una segunda cadena pesada de SEC. ID. NO: 52 y una cadena ligera de SEC. ID. NO: 54;
- (iv) P1AE4957 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 55 y una segunda cadena pesada de SEC. ID. NO: 56 y una cadena ligera de SEC. ID. NO: 58;
- (v) P1AF0298 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 86, una segunda cadena pesada de SEQ ID. NO: 87 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 89;
- (vi) P1AF0711 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 93, una segunda cadena pesada de SEQ ID. NO: 94 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 96;
- (vii) P1AF0709 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 83, y una segunda cadena pesada de SEQ ID. NO: 84 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 89; y

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

- (viii) P1AF0710 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 90 y una segunda cadena pesada de SEQ ID. NO: 91 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 96 (Páginas 141 a 165 y 205 - Listado se de secuencias).

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de julio 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	WO2017087789	“Functional antibody fragment complementation for a two-components system for redirected killing of unwanted cells”	26 de mayo de 2017
D2	WO2019122350	“Specific dosage regimen for hemibody therapy”	27 de junio de 2019
D3	Yazaki P. J. <i>et al.</i> , <i>Protein Engineering, Design & Selection</i>	“A series of anti-CEA/anti-DOTA bispecific antibody formats evaluated for pre-targeting: comparison of tumor uptake and blood clearance”	21 de noviembre de 2012

D1¹ divulga un agente de interacción con células T dirigido para tratar una afección caracterizada por la presencia de células no deseadas que incluye (a) una fracción de direccionamiento que es capaz de dirigirse a las células no deseadas; (b) un primer dominio de interacción con células T capaz de realizar una actividad de interacción con células T cuando se une a un segundo dominio de interacción con células T, en donde el segundo dominio de interacción con células T no es parte del agente; (c) al menos un socio de unión inerte capaz de unirse al primer dominio de interacción con células T de manera que el primer dominio de interacción con células T no se una al segundo dominio de interacción con células T a menos que se elimine el socio de unión inerte; y (d) al menos un sitio de escisión que separa el primer dominio de interacción con células T y el socio de unión inerte, en donde el sitio de escisión es: (i) escindido por una enzima expresada por las células no deseadas (ii) escindido a través de una reacción de escisión sensible al pH dentro de la célula no deseada; (iii) escindido por una reacción de escisión dependiente del complemento (Resumen).

D2² divulga una composición que comprende al menos dos hemicuerpos complementarios, un kit que comprende al menos dos composiciones que comprenden cada una al menos un hemicuerpo, un esquema de dosificación de al menos dos composiciones farmacéuticas que comprenden hemicuerpos y usos de los mismos (Resumen).

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017087789A1/en?q=WO2017087789>

²<https://patents.google.com/patent/WO2019122350A1/en?q=WO2019122350>



Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

D3³ divulga una serie de formatos de anticuerpos biespecíficos antitumorales/antiquelatos para la radioinmunoterapia predirigida (Resumen).

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 (NC2022/0001021 del 04 de abril de 2025) refiere a: *“Un conjunto de anticuerpos que comprende: i) un primer anticuerpo que se une a un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, y que además comprende un dominio VH de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VL del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado; y ii) un segundo anticuerpo que se une a dicho antígeno expresado en la superficie de la célula objetivo, y que además comprende un dominio VL de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VH del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un conjunto de anticuerpos que comprende:	Construcciones de sistemas de dos componentes preescindidas que utilizan un scFv de direccionamiento que comprende (Página 33, Párr. [0098]).	Composición que comprende al menos dos hemicuerpos complementarios que comprende (Página 24, Reiv. 1).
i) un primer anticuerpo que se une a un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, y que además comprende un dominio VH de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb–DOTAM; pero que no comprende un dominio VL del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado; y	El constructo 6246 (SEQ ID NO: 166) que comprende un dominio scFv anti-EPCAM; y un dominio VH anti-CD3E (Página 33, Párr. [0098]).	primer hemicuerpo (“H _{HK} ”) comprende (i) un fragmento F ₁ de un dominio funcional F y (ii) una fracción de direccionamiento que se une a un antígeno de superficie celular A _{HK} (Página 24, Reiv. 1).
ii) un segundo anticuerpo que se une a dicho antígeno expresado en la superficie de la célula objetivo, y que además comprende un dominio VL de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VH del sitio de unión a	El constructo 6247 (SEQ ID NO: 167) que comprende un dominio scFv anti-EPCAM; y un dominio VL anti-CD3E (Página 33, Párr. [0098]).	y el segundo hemicuerpo (“H _{DM} ”) comprende (i) un fragmento F ₂ de un dominio funcional F y (ii) una fracción de direccionamiento que se une a un antígeno de superficie celular A _{DM}

³Yazaki P. J. *et al.*, 2012. A series of anti-CEA/anti-DOTA bispecific antibody formats evaluated for pre-targeting: comparison of tumor uptake and blood clearance. *Protein Engineering, Design & Selection* Vol. 26 NO. 3 PP. 187–193. Recuperado desde: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3572755/>.



Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb–DOTAM, donde dicho dominio VH del primer anticuerpo y dicho dominio VL del segundo anticuerpo son juntos capaces de formar el sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado. el dominio VH comprende: a) CDR2-VH de SEC. ID. NO: 2, o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, en donde estas sustituciones no incluyen Phe50, Asp56 y Tyr58; b) CDR3-VH de SEC. ID. NO: 3, o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, en donde estas sustituciones no incluyen Glu95, Arg96, Asp97, Pro98, Ala100C, Tyr100D y Tyr99; y una CDR1-VH. y en el que el dominio VL comprende: d) CDR1-VL de SEQ ID NO: 4 o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, donde estas sustituciones no incluyen Tyr28 y Asp32; e) CDR3-VL de SEQ ID NO: 6 o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, donde estas sustituciones no incluyen Gly91, Tyr92, Asp93, Thr95c y Tyr96; y una CDR2-VL.		los diferentes fragmentos del dominio funcional pueden asociarse o emparejarse, para hacer que el dominio funcional sea funcional, el cual puede ser una etiqueta detectable, como un fluoróforo, un isótopo, una enzima o similar (Página 24, Reiv. 1).
--	--	---

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un sistema de dos componentes para tratar una afección caracterizada por la presencia de células no deseadas que comprende: a. un primer componente que comprende un agente de interacción con células T específicas que comprende: i. una primera fracción de direccionamiento que es capaz de dirigirse a las células no deseadas; ii. un primer dominio de acoplamiento de células T capaz de realizar actividad de acoplamiento de células T cuando se une a un segundo dominio de acoplamiento de células T, en donde el segundo dominio de acoplamiento de células T no es parte del primer componente; iii. un primer socio de unión inerte para el primer dominio de acoplamiento de células T que se une al primer dominio de acoplamiento de células T de modo que el primer dominio de acoplamiento de células T no se una al segundo dominio de acoplamiento de células T a menos que se elimine el socio de unión inerte; y iv. un sitio de escisión que separa el primer dominio de acoplamiento de células T y el primer socio de unión inerte, en donde el sitio de escisión es: (1) escindido por una enzima expresada por las células no deseadas (2) escindido a través de una reacción de escisión sensible al pH dentro de la célula no deseada; (3) escindido por una reacción de escisión dependiente del complemento; o (4) escindido por una proteasa que está colocalizada en la célula no deseada por una fracción de direccionamiento que es la misma o diferente de la fracción de direccionamiento en el agente, b. un segundo componente que comprende un segundo dominio de interacción con células T capaz de realizar una actividad de interacción con células T cuando se une al primer dominio de



Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

interacción con células T, en donde el primer y el segundo dominio de interacción con células T son capaces de unirse cuando ninguno está unido a un socio de unión inerte (Página 2, Párr. [006] – Página 60, Reiv. 1).

En realizaciones específicas D1 menciona construcciones de sistemas de dos componentes preescindidas que utilizan un scFv de direccionamiento, en donde las construcciones 6246 (SEQ ID NO: 166) y 6247 (SEQ ID NO: 167) son construcciones preescindidas complementarias en un sistema de dos componentes. Ambos constructos comprenden un scFv anti-EPCAM. El constructo 6246 comprende un dominio VH anti-CD3E, mientras que el constructo 6247 comprende un dominio VL anti-CD3E. Ninguno de los constructos contiene un socio de unión inerte como socio que no se aparee (Página 33, Párr. [0098]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y las construcciones de sistemas de dos componentes divulgadas en D1, consiste en que en el conjunto de anticuerpos de la invención el dominio VH del primer anticuerpo y dicho dominio VL del segundo anticuerpo recién juntos son capaces de formar el sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado. Además, el dominio VH comprende una CDR2-VH de SEC. ID. NO: 2, o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, en donde estas sustituciones no incluyen Phe50, Asp56 y Tyr58; una CDR3-VH de SEC. ID. NO: 3, o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, en donde estas sustituciones no incluyen Glu95, Arg96, Asp97, Pro98, Ala100C, Tyr100D y Tyr99; y una CDR1-VH. El dominio VL comprende una CDR1-VL de SEQ ID NO: 4 o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, donde estas sustituciones no incluyen Tyr28 y Asp32; una CDR3-VL de SEQ ID NO: 6 o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, donde estas sustituciones no incluyen Gly91, Tyr92, Asp93, Thr95c y Tyr96; y una CDR2-VL.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dichas diferencias puesto que, el conjunto de anticuerpos no se define 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; y la estructura aminoácida completa (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el dominio variable de la cadena pesada (VH) de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb–DOTAM presente en el primer anticuerpo; y el dominio variable de la cadena ligera (VL) de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb–DOTAM presente en el segundo anticuerpo. Además, se debe mencionar la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el dominio variable de la cadena pesada (VH) y el dominio variable de cadena ligera (VL) que forman el sitio de unión un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo para cada anticuerpo. Por consiguiente, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, relacionados con el desarrollo de los anticuerpos biespecíficos BsAb CEA–dividido–DOTAM–VH/VL dirigidos a los epítomos CH1A1A o A5B7 de CEA denominados P1AD8749; P1AD8592; P1AE4956; P1AE4957; P1AF0298; P1AF0711; P1AF0709; y P1AF0710 (Páginas 141 a 165 y 205 - Listado de secuencias).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjunto de anticuerpos conocido en D1 con el fin de proporcionar un conjunto de anticuerpos alternativo?

Sin embargo, el incluir un conjunto de anticuerpos en donde el primer anticuerpo comprende un primer dominio variable de unión al antígeno funcional para un compuesto radiomarcado; y el segundo anticuerpo comprende un segundo dominio variable de unión al antígeno funcional para un compuesto radiomarcado para prevenir o tratar una

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

enfermedad neoplásica o una enfermedad autoinmune, ya está sugerido en D2 que se refiere a una composición que comprende al menos dos hemicuerpos complementarios, en donde cada uno de estos tiene una fracción de orientación diferente, que se une a un antígeno de superficie celular distinto, y un fragmento diferente de un dominio funcional. En caso de que los dos o más hemicuerpos se unan a una célula que expresa los distintos antígenos de superficie celular en una densidad de superficie suficiente, los diferentes fragmentos del dominio funcional pueden asociarse o emparejarse, para hacer que el dominio funcional sea funcional. De esta manera, se puede marcar un tejido o célula que se caracteriza por la expresión de dos o más antígenos de superficie celular (en caso de que el dominio funcional completado sea una etiqueta detectable, como un fluoróforo, un isótopo, una enzima o similar), o se puede provocar un efecto terapéutico (en caso de que el dominio funcional completado sea, por ejemplo, un dominio que se acopla o atrae a los linfocitos T u otras células efectoras, o tiene un efecto citotóxico o citostático por sí mismo). Además, se aclara que el conjunto de dos o más hemicuerpos en el que los miembros individuales tienen diferentes fragmentos del mismo dominio funcional, de modo que la asociación o el emparejamiento de los mismos hace que el dominio funcional sea funcional, se denomina complementario o par (Página 1, Párrs. 1 a 4 – Página 2, Párr. 1).

Por otra parte, D2 afirma que la terapia de hemicuerpos permite elegir una combinación de antígenos de superficie que sea altamente específica para una condición patológica dada. Dado que los hemicuerpos solo se vuelven eficaces cuando las fracciones complementarias del dominio funcional se han emparejado, la unión al tejido sano, donde solo se expresa uno de los dos o más antígenos de superficie, no provoca ningún efecto y, por lo tanto, no tiene efectos secundarios en el tejido sano. De este modo, se puede establecer una terapia altamente específica para la enfermedad y se pueden reducir o incluso descartar por completo los efectos secundarios (Página 2, Párrs. 2 y 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el conjunto de anticuerpos caracterizado por un primer hemicuerpo que comprende un primer dominio variable de unión al antígeno funcional para un compuesto radiomarcado (isótopo); y un segundo hemicuerpo que comprende un segundo dominio variable de unión al antígeno funcional para un compuesto radiomarcado (isótopo) del D2 en el sistema de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que los sistemas de dos componentes de la invención se pueden preparar utilizando técnicas de ingeniería genética. Específicamente, se puede expresar un ácido nucleico en un huésped adecuado. Por ejemplo, se puede preparar un vector que comprenda una secuencia de ácido nucleico que codifique dichos sistemas, incluidas todas sus partes, componentes y enlaces, y ese vector se puede utilizar para transformar una célula huésped adecuada. También se pueden utilizar diversos elementos reguladores en el vector, dependiendo de la naturaleza del huésped y la forma de introducción del ácido nucleico en el huésped, y de si se desea el mantenimiento o la integración episomal. Además, se pueden emplear técnicas de enlace químico, como el uso de maleimida o enlaces SMCC (Página 31, Párr. [0086 - 0089]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 37 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto 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 1 (NC2022/0001021 del 04 de abril de 2025) refiere a: *“Un conjunto de anticuerpos que comprende: i) un*

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

primer anticuerpo que se une a un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, y que además comprende un dominio VH de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VL del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado; y ii) un segundo anticuerpo que se une a dicho antígeno expresado en la superficie de la célula objetivo, y que además comprende un dominio VL de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VH del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado (...)". A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un conjunto de anticuerpos que comprende:	Construcciones de sistemas de dos componentes preescindidas que utilizan un scFv de direccionamiento que comprende (Página 33, Párr. [0098]).	Formatos de anticuerpos biespecíficos antitumorales/antiquelatos que comprenden: (Página 189, Resultados, Fig. 1).
i) un primer anticuerpo que se une a un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, y que además comprende un dominio VH de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb–DOTAM; pero que no comprende un dominio VL del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado; y	El constructo 6246 (SEQ ID NO: 166) que comprende un dominio scFv anti-EPCAM; y un dominio VH anti-CD3E (Página 33, Párr. [0098]).	Un primer anticuerpo scFv dirigido a un compuesto radiomarcado - anti-DOTA C8.2.5 (Página 189, Resultados, Fig. 1).
ii) un segundo anticuerpo que se une a dicho antígeno expresado en la superficie de la célula objetivo, y que además comprende un dominio VL de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VH del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb–DOTAM, donde dicho dominio VH del primer anticuerpo y dicho dominio VL del segundo anticuerpo son juntos capaces de formar el sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado. el dominio VH comprende: a) CDR2-VH de SEC. ID. NO: 2, o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, en donde estas sustituciones no incluyen Phe50, Asp56 y Tyr58; b) CDR3-VH de SEC. ID. NO: 3, o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, en donde estas sustituciones no incluyen Glu95, Arg96, Asp97,	El constructo 6247 (SEQ ID NO: 167) que comprende un dominio scFv anti-EPCAM; y un dominio VL anti-CD3E (Página 33, Párr. [0098]).	Un asegundo anticuerpo monoclonal humanizado hT84.66-M5A contra el antígeno carcinoembrionario (CEA) (Página 189, Resultados, Fig. 1).



Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

Pro98, Ala100C, Tyr100D y Tyr99; y una CDR1- VH. y en el que el dominio VL comprende: d) CDR1-VL de SEQ ID NO: 4 o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, donde estas sustituciones no incluyen Tyr28 y Asp32; e) CDR3-VL de SEQ ID NO: 6 o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, donde estas sustituciones no incluyen Gly91, Tyr92, Asp93, Thr95c y Tyr96; y una CDR2-VL.		
---	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un sistema de dos componentes para tratar una afección caracterizada por la presencia de células no deseadas que comprende: a. un primer componente que comprende un agente de interacción con células T específicas que comprende: i. una primera fracción de direccionamiento que es capaz de dirigirse a las células no deseadas; ii. un primer dominio de acoplamiento de células T capaz de realizar actividad de acoplamiento de células T cuando se une a un segundo dominio de acoplamiento de células T, en donde el segundo dominio de acoplamiento de células T no es parte del primer componente; iii. un primer socio de unión inerte para el primer dominio de acoplamiento de células T que se une al primer dominio de acoplamiento de células T de modo que el primer dominio de acoplamiento de células T no se una al segundo dominio de acoplamiento de células T a menos que se elimine el socio de unión inerte; y iv. un sitio de escisión que separa el primer dominio de acoplamiento de células T y el primer socio de unión inerte, en donde el sitio de escisión es: (1) escindido por una enzima expresada por las células no deseadas (2) escindido a través de una reacción de escisión sensible al pH dentro de la célula no deseada; (3) escindido por una reacción de escisión dependiente del complemento; o (4) escindido por una proteasa que está colocalizada en la célula no deseada por una fracción de direccionamiento que es la misma o diferente de la fracción de direccionamiento en el agente, b. un segundo componente que comprende un segundo dominio de interacción con células T capaz de realizar una actividad de interacción con células T cuando se une al primer dominio de interacción con células T, en donde el primer y el segundo dominio de interacción con células T son capaces de unirse cuando ninguno está unido a un socio de unión inerte (Página 2, Párr. [006] – Página 60, Reiv. 1).

En realizaciones específicas D1 menciona construcciones de sistemas de dos componentes preescindidas que utilizan un scFv de direccionamiento, en donde las construcciones 6246 (SEQ ID NO: 166) y 6247 (SEQ ID NO: 167) son construcciones preescindidas complementarias en un sistema de dos componentes. Ambos constructos comprenden un scFv anti-EPCAM. El constructo 6246 comprende un dominio VH anti-CD3E, mientras que el constructo 6247 comprende un dominio VL anti-CD3E. Ninguno de los constructos contiene un socio de unión inerte como socio que no se aparee (Página 33, Párr. [0098]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y las construcciones de sistemas de dos componentes divulgadas en D1, consiste en que en el conjunto de anticuerpos de la invención el dominio VH del primer anticuerpo y dicho dominio VL del segundo anticuerpo recién juntos son capaces de formar el sitio de unión a antígeno



Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

funcional para el compuesto radiomarcado. Además, el dominio VH comprende una CDR2-VH de SEC. ID. NO: 2, o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, en donde estas sustituciones no incluyen Phe50, Asp56 y Tyr58; una CDR3-VH de SEC. ID. NO: 3, o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, en donde estas sustituciones no incluyen Glu95, Arg96, Asp97, Pro98, Ala100C, Tyr100D y Tyr99; y una CDR1-VH. El dominio VL comprende una CDR1-VL de SEQ ID NO: 4 o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, donde estas sustituciones no incluyen Tyr28 y Asp32; una CDR3-VL de SEQ ID NO: 6 o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, donde estas sustituciones no incluyen Gly91, Tyr92, Asp93, Thr95c y Tyr96; y una CDR2-VL.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dichas diferencias puesto que, el conjunto de anticuerpos no se define 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; y la estructura aminoácida completa (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el dominio variable de la cadena pesada (VH) de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb-DOTAM presente en el primer anticuerpo; y el dominio variable de la cadena ligera (VL) de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb-DOTAM presente en el segundo anticuerpo. Además, se debe mencionar la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el dominio variable de la cadena pesada (VH) y el dominio variable de cadena ligera (VL) que forman el sitio de unión un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo para cada anticuerpo. Por consiguiente, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, relacionados con el desarrollo de los anticuerpos biespecíficos BsAb CEA-dividido-DOTAM-VH/VL dirigidos a los epítomos CH1A1A o A5B7 de CEA denominados P1AD8749; P1AD8592; P1AE4956; P1AE4957; P1AF0298; P1AF0711; P1AF0709; y P1AF0710 (Páginas 141 a 165 y 205 - Listado de secuencias).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjunto de anticuerpos conocido en D1 con el fin de proporcionar un conjunto de anticuerpos alternativo?

Sin embargo, el incluir un conjunto de anticuerpos en donde el primer anticuerpo comprende un dominio variable de unión al antígeno funcional para un compuesto radiomarcado; y el segundo anticuerpo comprende un dominio de unión a un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo para prevenir o tratar una enfermedad neoplásica, ya está sugerido en D3 que se refiere a una serie de formatos de anticuerpos biespecíficos antitumorales/antiquelatos para la radioinmunoterapia predirigida, basados en el anticuerpo monoclonal humanizado hT84.66-M5A contra el antígeno carcinoembrionario y el fragmento de anticuerpo scFv anti-DOTA C8.2.5. En particular, el diseño general de los BsAb consistió en construir una serie de BsAb tetravalentes de forma modular, utilizando el mAb IgG1 humanizado anti-CEA como estructura para conservar la afinidad, la solubilidad y los niveles de expresión. La serie de BsAb consta de las construcciones C-terminal, N-terminal, LC y DVD, basadas en formatos descritos previamente en la técnica. Esta serie afín de anticuerpos biespecíficos se radioyodó para determinar su diana tumoral, biodistribución y propiedades farmacocinéticas en un modelo tumoral de xenoinjerto murino. Los estudios de biodistribución *in vivo* mostraron que todos los anticuerpos biespecíficos exhibieron una alta captación tumoral específica, pero la diana tumoral fue aproximadamente la mitad de la del mAb anti-CEA parental debido a una depuración sanguínea más rápida. Los estudios de estabilidad sérica y FcRn no mostraron una razón aparente para la depuración sanguínea más rápida. Un estudio de biodistribución de radiomarcaje dual reveló que el anticuerpo biespecífico ¹¹¹In-DOTA presentó una mayor captación hepática y esplénica, no observada para la

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

versión ¹²⁵I debido al metabolismo y la liberación de yodo radiactivo de las células. Estos datos sugieren una mayor depuración de los formatos de fusión de anticuerpos por el sistema fagocítico mononuclear (Páginas 189 - 192, Resultados, Figs. 1 a 6).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los formatos de anticuerpos biespecíficos antitumorales/antiquelatos que comprenden un sitio de unión para un compuesto radiomarcado (anti-CEA/DO^TA) para la radioinmunoterapia predirigida del D3 en el sistema de D1, para llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que los sistemas de dos componentes de la invención se pueden preparar utilizando técnicas de ingeniería genética. Específicamente, se puede expresar un ácido nucleico en un huésped adecuado. Por ejemplo, se puede preparar un vector que comprenda una secuencia de ácido nucleico que codifique dichos sistemas, incluidas todas sus partes, componentes y enlaces, y ese vector se puede utilizar para transformar una célula huésped adecuada. También se pueden utilizar diversos elementos reguladores en el vector, dependiendo de la naturaleza del huésped y la forma de introducción del ácido nucleico en el huésped, y de si se desea el mantenimiento o la integración episomal. Además, se pueden emplear técnicas de enlace químico, como el uso de maleimida o enlaces SMCC (Página 31, Párr. [0086 - 0089]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 37 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, 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	WO2017087789	1 a 37	Nivel inventivo
D2	WO2019122350	1 a 37	Nivel inventivo
D3	Yazaki P. J. et al., Protein Engineering, Design & Selection	1 a 37	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad, concisión y sustento del capítulo reivindicatorio modificado.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad y sustento del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2022/0001021 del 04 de abril de 2025) de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“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



Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

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) (...).

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que la falta de claridad, concisión y sustento del capítulo reivindicatorio modificado aún continúa siendo pertinente, en la medida que, la nueva reivindicación independiente de producto 1 carece de claridad porque no se define el 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; y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza las tres CDRs completas del dominio variable de la cadena pesada (VH) de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb-DOTAM presente en el primer anticuerpo; y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza las tres CDRs del dominio variable de la cadena ligera (VL) de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado Pb-DOTAM presente en el segundo anticuerpo. Además, se debe mencionar la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el dominio variable de la cadena pesada (VH) y el dominio variable de cadena ligera (VL) que forman el sitio de unión un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo para cada anticuerpo.

Aunado a lo anterior, la nueva reivindicación independiente de producto 1 carece de concisión y sustento porque define un conjunto de anticuerpos en términos de que este comprende “(...) i) un primer anticuerpo que se une a un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, y que además comprende un dominio VH de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VL del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado; y ii) un segundo anticuerpo que se une a dicho antígeno expresado en la superficie de la célula objetivo, y que además comprende un dominio VL de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VH del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado (...)”, lo cual abarca un sinnúmero de moléculas de anticuerpos dirigidas a cualquier antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, caracterizados por cualquier estructura aminoácida para la CDR-H1 del dominio VH del primer anticuerpo; cualquier estructura aminoácida para la CDR-L2 del dominio VL del segundo anticuerpo; y cualquier estructura aminoácida para la región VH y VL del dominio de unión al antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo unión para cada anticuerpo.

Adicionalmente, se están definiendo los dominios VH y VL en términos parciales de su estructura aminoácida, al no incluir las estructuras que caracterizan la CDR-H1 del dominio VH del primer anticuerpo y la CDR-L2 del dominio VL del segundo anticuerpo. Además, no se mencionan los residuos aminoácidos donde se llevan a cabo las sustituciones de aminoácidos en las CDR-H2 y CDR-H3 de la VH de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb-DOTAM; y en las CDR-H1 y CDR-H3 de la VL de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado Pb-DOTAM presente en el segundo anticuerpo, y los correspondientes aminoácidos sustituyentes con respecto a las secuencias de aminoácidos de referencia.

En este punto, se le reitera 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 (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza el dominio variable

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

de la cadena pesada (VH) y el dominio variable de cadena ligera (VL); o a partir de la estructura aminoácida de la cadena pesada y la cadena ligera completa; o mencionando la estructura aminoácida de las 6 CDRs comprendidas en la VH y la VL para cada anticuerpo.

En conexión con lo anterior, se le aclara el solicitante que, según los lineamientos establecidos por esta Oficina, un anticuerpo o molécula de unión a un antígeno de interés, se debe definir exclusivamente a partir de las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL); o indicando las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que representan las tres CDRs de la VH y las tres CDRs de la VL; o haciendo referencia a las secuencias de aminoácidos (Con su respectivo SEQ ID No.) que representan la cadena pesada completa y la cadena ligera completa de dicho anticuerpo; y no es aceptable el definir el conjunto de anticuerpos de la invención en términos parciales de su estructura aminoácida manifestando que el dominio VH del primer anticuerpo comprende una CDR2-VH de SEC. ID. NO: 2, o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, en donde estas sustituciones no incluyen Phe50, Asp56 y Tyr58; una CDR3-VH de SEC. ID. NO: 3, o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, en donde estas sustituciones no incluyen Glu95, Arg96, Asp97, Pro98, Ala100C, Tyr100D y Tyr99; y una CDR1-VH. Además, se indica que el dominio VL del segundo anticuerpo comprende una CDR1-VL de SEQ ID NO: 4 o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, donde estas sustituciones no incluyen Tyr28 y Asp32; una CDR3-VL de SEQ ID NO: 6 o una variante de la misma que tiene hasta 1, 2 o 3 sustituciones, donde estas sustituciones no incluyen Gly91, Tyr92, Asp93, Thr95c y Tyr96; y una CDR2-VL.

Con respecto a la afirmación del solicitante relacionada con que “(...) *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)* (...)”, esta Oficina le recuerda al solicitante que según lo establecido en el Art. 30 de la Decisión 486, en las reivindicaciones independientes de producto se debe determinar sin ambigüedad hasta dónde llega el alcance de la materia reclamada y, en consecuencia, estas deben ser claras por sí mismas sin necesidad de recurrir a lo divulgado en el capítulo descriptivo. En este orden de ideas, se hace indispensable que el solicitante defina sin ambigüedad todas las características técnicas esenciales del conjunto de anticuerpos reclamados la presente invención, lo anterior con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

Por estas razones, esta Oficina reitera la falta de claridad, concisión y sustento para el objeto reclamado en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado; y, en consecuencia, la objeción por Art. 30 de la Decisión 486 se mantiene.

Argumentos respecto a la suficiencia del capítulo descriptivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la suficiencia de la descripción de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “*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.*”

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

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

De lo anterior, esta Oficina se permite reiterar que, contrario a lo afirmado por el solicitante, el objeto reclamado en el nuevo capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2022/0001021 del 04 de abril de 2025), no se encuentra descrito de forma suficientemente completa en la memoria descriptiva. En este sentido, se le reitera al solicitante que tal y como se reclama el conjunto de anticuerpos de la invención, es decir en términos de que estos comprenden “i) *un primer anticuerpo que se une a un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, y que además comprende un dominio VH de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VL del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado; y ii) un segundo anticuerpo que se une a dicho antígeno expresado en la superficie de la célula objetivo, y que además comprende un dominio VL de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VH del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado, (...)*”, se están abarcando un sinnúmero de moléculas de anticuerpos dirigidas a cualquier antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, caracterizados por cualquier estructura aminoácida para la CDR-H1 del dominio VH del primer anticuerpo; cualquier estructura aminoácida para la CDR-L2 del dominio VL del segundo anticuerpo; y cualquier estructura aminoácida para la región VH y VL del dominio de unión al antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo unión para cada anticuerpo.

Por otra parte, se están definiendo los dominios VH y VL en términos parciales de su estructura aminoácida, al no incluir las estructuras que caracterizan la CDR-H1 del dominio VH del primer anticuerpo y la CDR-L2 del dominio VL del segundo anticuerpo. Además, no se mencionan los residuos aminoácidos donde se llevan a cabo las sustituciones de aminoácidos en las CDR-H2 y CDR-H3 de la VH de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado Pb-DOTAM; y en las CDR-H1 y CDR-H3 de la VL de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado Pb-DOTAM presente en el segundo anticuerpo, y los correspondientes aminoácidos sustituyentes con respecto a las secuencias de aminoácidos de referencia.

En conexión con lo anterior, esta Oficina le aclara al solicitante que, como se demuestra en el capítulo descriptivo, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para el desarrollo de los siguientes anticuerpos biespecíficos BsAb CEA-dividido-DOTAM-VH/VL dirigidos a los epítomos CH1A1A o A5B7 de CEA denominados:

- (i) P1AD8749 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 28, una segunda cadena pesada de SEQ ID. NO: 32 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 34;
- (ii) P1AD8592 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 30, una segunda cadena pesada de SEC. ID. NO: 33 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 34;
- (iii) P1AE4956 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 51 y una segunda cadena pesada de SEC. ID. NO: 52 y una cadena ligera de SEC. ID. NO: 54;
- (iv) P1AE4957 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 55 y una segunda cadena pesada de SEC. ID. NO: 56 y una cadena ligera de SEC. ID. NO: 58;
- (v) PIAF0298 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 86, una segunda cadena pesada de SEQ ID. NO: 87 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 89;

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

- (vi) P1AF0711 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 93, una segunda cadena pesada de SEQ ID. NO: 94 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 96;
- (vii) P1AF0709 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 83, y una segunda cadena pesada de SEQ ID. NO: 84 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 89; y
- (viii) P1AF0710 que comprende una primera cadena pesada de SEQ ID. NO: 90 y una segunda cadena pesada de SEQ ID. NO: 91 y una cadena ligera de SEQ ID. NO: 96 (Páginas 141 a 165 y 205 - Listado de secuencias).

En consecuencia, y contrario a lo afirmado por el solicitante, la descripción no define de forma suficientemente completa el objeto reclamado, que demuestre con evidencia plausible y no especulativa, que todos los conjuntos de anticuerpos reclamados, contemplados en la reivindicación independiente de producto 1 se pueden predecir y llevar a cabo por la persona normalmente versada en la materia, sin generar una carga excesiva superior a sus habilidades ordinarias.

Argumentos respecto al nivel inventivo del capítulo reivindicatorio modificado

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al nivel inventivo del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2022/0001021 del 04 de abril de 2025), de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“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 (...).”

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que, la objeción por nivel inventivo se mantiene, dado que, tal y como se encuentra definida la actual reivindicación independiente 1 de producto, es decir, en términos de que el conjunto de anticuerpos comprende *“ i) un primer anticuerpo que se une a un antígeno expresado en la superficie de una célula objetivo, y que además comprende un dominio VH de un sitio de unión a antígeno funcional para un compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VL del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado; y*

ii) un segundo anticuerpo que se une a dicho antígeno expresado en la superficie de la célula objetivo, y que además comprende un dominio VL de un sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado, pero que no comprende un dominio VH del sitio de unión a antígeno funcional para el compuesto radiomarcado (...).”, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, referentes al desarrollo de los siguientes anticuerpos biespecíficos BsAb CEA–dividido–DOTAM–VH/VL dirigidos a los

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

epítomos CH1A1A o A5B7 de CEA denominados: P1AD8749, P1AD8592, P1AE4956, P1AE4957, PIAF0298, P1AF0711, P1AF0709 y P1AF0710, los cuales demostraron la capacidad similar para unirse tanto a un Bi-DOTAM como a un quelato Pb-DOTAM y una baja capacidad para unirse a otros quelatos como el Cu-DOTAM y el Zn-DOTAM (Páginas 141 a 165 y 205 – Ejemplos 6 a 11 - Listado se de secuencias).

Considerando lo anterior, es evidente que tales efectos técnicos están relacionados con conjuntos de anticuerpos específicos caracterizados por estructuras aminoácidas puntuales; y, no corresponden a las moléculas de unión resultantes de las definiciones imprecisas y especulativas planteadas en la nueva reivindicación independiente de producto.

Así las cosas, esta Oficina advierte, que mientras la materia reclamada no se encuentre definida en términos de sus características técnicas esenciales completas, no será posible asociar los efectos técnicos establecidos por el solicitante en la memoria descriptiva, y reconocer la altura inventiva de la materia reclamada.

Finalmente, esta Oficina se permite manifestar que se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta el nivel inventivo de la materia reclamada en el pliego reivindicatorio modificado, que incluye las enseñanzas de D3 que divulga una serie de formatos de anticuerpos biespecíficos antitumorales/antiquelatos para la radioinmunoterapia predirigida, basados en el anticuerpo monoclonal humanizado hT84.66-M5A contra el antígeno carcinoembrionario y el fragmento de anticuerpo scFv anti-DOTA C8.2.5 (Resumen), tal y como se discutió en detalle en el numeral 6.1 del presente Oficio.

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2022/0001021				1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2020/069561				10/07/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad			Presentación		
12/07/2019						X					
Solicitante											
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG											
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 37							
Palabras clave utilizadas				Antibodies bind to cancer cells and target radionuclides, set of antibodies, tumour- associated antigen, carcinoembryonic antigen (CEA), DOTAM, CEA-DOTAM BsAb, SEQ ID NO: 1 a 9.							
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/30, C07K 16/44, A61K 51/04						
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (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 ⁽¹⁾		Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)		Reivindicaciones /Secuencias afectadas		Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI		NC2020/0000680		23/07/2018		-		-			A
		NC2023/0001413		08/07/2021		-		-			T
		NC2023/0009153		10/01/2022		-		-			T
		NC2024/0001826		21/02/2024		-		-			T
		NC2024/0008733		28/06/2024		-		-			T
ISA/EPO		WO2013104804		18/07/2013		-		-			A
		WO2017087789		26/05/2017		1 a 37		(Página 2, Párr. [006] – Página 60, Reiv. 1). (Página 31, Párr. [0086 - 0089]). (Página 33, Párr. [0098]).			Y
		WO2019122350		27/06/2019		1 a 37		(Página 1, Párrs. 1 a 4 – Página 2, Párr. 1). (Página 2, Párrs. 2 y 3).			Y
		Yazaki P. J. et al., Protein Engineering, Design & Selection		21/11/2012		1 a 37		(Páginas 189 - 192, Resultados, Figs. 1 a 6).			Y
Patbase		WO2019202399		24/10/2019		-		-			T
Orbit		WO2018148476		16/08/2018		-		-			A
		WO2019201959		24/10/2019		-		-			A
		WO2016075278		19/05/2016		-		-			A
		WO2017/055389		06/04/2017		-		-			A
		WO2012117002		07/09/2012		-		-			A
Googlepatent/Orbit		WO2019023148		31/01/2019		-		-			A

Oficio N° 7476 de 19 de mayo de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0001021

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)	Yazaki P. J. <i>et al.</i> , 2013. A series of anti-CEA/anti-DOTA bispecific antibody formats evaluated for pre-targeting: comparison of tumor uptake and blood clearance. <i>Protein Engineering, Design & Selection</i> . Vol. 26 no. 3 pp. 187–193. Recuperado desde: doi:10.1093/protein/gzs096.
(²) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “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” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.
Fecha del reporte de búsqueda: (12/05/2025)	

