

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

Señores
SANOFI

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICAS O TRIVALENTES QUE COMPRENDEN CUATRO CADENAS POLIPEPTÍDICAS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/027488

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 13 de abril de 2017.

PRIORIDADES: US	62/322,036	13 de abril de 2016.
US	62/331,191	03 de mayo de 2016.
US	62/412,187	24 de octubre de 2016.
EP	EP17305298.6	17 de marzo de 2017.

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 09 de abril de 2024 bajo el número NC2018/0012107, 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 agentes bioterapéuticos multiespecíficos (anticuerpos) para tratar enfermedades complejas tales como cáncer, artritis y/o trastornos inflamatorios.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una proteína de unión triespecífica o trivalente que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una, dos o tres proteínas diana, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L$ [I] y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}$ -bisagra- $C_{H2}-C_{H3}$ [II] y una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{H3}-C_{H1}$ -bisagra- $C_{H2}-C_{H3}$ [III] y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{L3}-C_L$ [IV], en donde: V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina; $CH1$

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina; C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina; C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina; bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2} ; y L_1 , L_2 , L_3 y L_4 son ligadores de aminoácidos; en donde el polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzada; en donde V_{H1} y V_{L1} forman un par de unión y un primer sitio de unión de antígeno, y V_{H2} y V_{L2} forman un par de unión y un segundo sitio de unión de antígeno; y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un par de unión y un tercer sitio de unión al antígeno.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 09 de abril de 2024 mediante radicado N° NC2018/0012107.

4. De la solicitud de patente

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 ni está sustentada porque no define la proteína de unión triespecífica indicando las SEQ ID NO que caracterizan cada una de las regiones variables V_{H1} , V_{L1} , V_{H2} , V_{L2} , V_{H3} , V_{L3} , los ligadores L_1 , L_2 , L_3 , L_4 , las regiones constantes C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} y C_L y tampoco define los antígenos diana a los que se une la proteína. Cabe aclarar que, la solicitud no ha explorado el sinnúmero de moléculas comprendidas en el alcance de la reivindicación, que se unen a cualquier combinación de antígenos ni que presenten cualquier estructura para sus regiones variables, ligadores y regiones constantes. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales de la proteína de unión reclamada. En consecuencia, se sugiere restringir la reivindicación a una generalización razonable de las proteínas de unión exploradas, teniendo en cuenta lo sustentado en la descripción y definir todos los componentes de la proteína triespecífica por su SEQ ID NO, así como los antígenos a los que se une cada sitio de unión.

La reivindicación 2 no es clara porque se refiere al ligador DKTHT de SEQ ID NO: 525, sin embargo, el listado solamente contiene 179 secuencias. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 2 no es concisa ni está sustentada porque menciona de manera repetitiva las mismas opciones de ligadores en los literales (a) y (b). Además, no se evidencia la obtención de proteínas que comprendan las múltiples combinaciones de ligadores incluidas en el alcance de la reivindicación. Se sugiere no repetir materia y restringir los ligadores a las secuencias exploradas en la descripción.

Las reivindicaciones 4 y 5 no son claras y carecen de sustento porque mencionan que la proteína es "capaz de unirse específicamente a tres diferentes dianas de antígenos" o "se une específicamente a tres proteínas diana que corresponden a dos proteínas diana

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

en células T y a una proteína diana tumoral”, lo cual, en primer lugar, corresponde a resultados a alcanzar que no definen la proteína e incluirían cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. En segundo lugar, no caracterizan los antígenos específicos a los que se une la proteína e incluyen una multiplicidad de antígenos que exceden lo explorado en la solicitud. Se sugiere eliminar los resultados a alcanzar y definir los antígenos con base en lo obtenido y probado en la descripción.

Las reivindicaciones 6 y 8 no son claras ni tienen sustento porque comprenden dos literales (a) y dos literales (b) que dificultan entender el alcance de las reivindicaciones. Adicionalmente, los literales (b) se refieren a regiones variables, pero definen las SEQ ID NO de las CDRs, por lo que no hay coherencia entre la materia reclamada y la que se caracteriza. Asimismo, indican que las CDRs comprenden “una secuencia” como se establece en las SEQ ID NO allí mencionadas, pero un anticuerpo se define apropiadamente por 6 CDRs y no solamente por una CDR como parece indicar la redacción de las reivindicaciones. De igual manera, tal como se encuentran redactadas las reivindicaciones incluyen múltiples combinaciones de regiones variables o CDRs que no han sido exploradas y que incluso podrían resultar en proteínas no funcionales. Se sugiere hacer las correcciones necesarias y definir la proteína de unión indicando los pares específicos de regiones VH/VL o los conjuntos de 6 CDRs de cada sitio de unión, según lo sustentado en la memoria descriptiva.

La reivindicación 7 no es clara porque menciona en los literales (b), (d), (f), (h) y (j) una CDR de SEQ ID NO: 178, que de acuerdo con la Tabla 4 de la descripción, se une a TNFalfa, pero las demás CDRs mencionadas para la misma región variable (SEQ ID NO: 49 y 51) se unen a CD28. Se sugiere hacer las modificaciones pertinentes, reemplazando la SEQ ID NO: 178 por la SEQ ID NO: 50, que es el número correcto de CDR según la descripción.

La reivindicación 9 no es clara porque en todos los literales hace referencia a la SEQ ID NO: 47, que de acuerdo con la Tabla 4 de la descripción, es una CDR de unión a CD28, pero las otras CDRs (SEQ ID NO: 143 y 144) se unen a IL-4. Se sugiere hacer las modificaciones pertinentes, reemplazando la SEQ ID NO: 47 por la SEQ ID NO: 179, que es el número correcto de CDR según la descripción.

La reivindicación 16 no es clara porque menciona que los dominios C_{H3} son de IgG1, pero más adelante señala que comprenden sustituciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de IgG4. Se sugiere hacer las aclaraciones correspondientes.

La reivindicación 28 no es clara porque la célula huésped no está definida en términos de una línea celular y el alcance comprendería cualquier tipo de célula, incluso células vegetales o embrionarias que no se consideran patentables. Se sugiere definir la célula huésped con base en lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 31 no es clara porque la etapa (c) del método menciona “aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden ya sea 0 o 2 dominios C_{H3} que comprenden las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F”, que contiene errores de redacción. Asimismo, la expresión “condiciones apropiadas para aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden ya sea 0 o 2 dominios C_{H3}” no define las condiciones particulares y se refiere al resultado que pretende alcanzar. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 32 no es clara porque contiene un error tipográfico en el literal (g) “*lambdaen*”. Se sugiere corregir.

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

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.

Lo anterior, porque se reclama una proteína de unión triespecífica que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen a una, dos o tres proteínas diana. Sin embargo, no se evidencia el desarrollo concreto mediante pruebas técnicas de cualquier proteína triespecífica que comprenda cualquier secuencia y se una a cualquier antígeno o conjunto de antígenos. La memoria descriptiva demuestra la producción de 21 proteínas específicas en un formato de anticuerpo CODV-Ig, caracterizadas por cuatro cadenas polipeptídicas definidas por secuencias de aminoácidos particulares, dirigidas a tres antígenos dianas puntuales (Pág. 240, Tabla 1). Por lo tanto, no es posible extrapolar los resultados de dichas proteínas a la generalidad que se reclama y la persona capacitada en la materia requeriría de experimentación adicional para llevar a la práctica la invención.

La descripción no es clara porque se refiere al ligador Asp–Lys–Thr–His–Thr de SEQ ID NO: 525, pero el listado solamente contiene 179 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. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es una proteína de unión triespecífica o trivalente que comprende cuatro cadenas de unión (en formato CODV-Ig), y dado que, este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO 2014/116846 (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5) y US 2012/0251541 (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5), la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Una proteína de unión triespecífica Her2 x (CD28 x CD3) que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 4, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 3, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 1 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 2; o donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 10, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 9, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 1 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 2; una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de unión, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector, una composición que comprende la proteína de unión y un método de purificación de la proteína de unión (Reivindicaciones 1 a 7, 10 a 19 y 23 a 33 parcialmente).

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

Grupo inventivo 2: Una proteína de unión triespecífica CD19 x (CD28 x CD3) que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 4, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 3, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 13 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 14; o donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 10, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 9, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 13 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 14; una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de unión, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector, una composición que comprende la proteína de unión y un método de purificación de la proteína de unión (Reivindicaciones 1 a 7, 10 a 19 y 23 a 33 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Una proteína de unión triespecífica CD38 x (CD28 x CD3) que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 4, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 3, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 17 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 18; o donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 10, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 9, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 17 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 18; una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de unión, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector, una composición que comprende la proteína de unión y un método de purificación de la proteína de unión (Reivindicaciones 1 a 7, 10 a 19 y 23 a 33 parcialmente).

Grupo inventivo 4: Una proteína de unión triespecífica LAMP1 x (CD28 x CD3) que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 4, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 3, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 21 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 22; o donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 10, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 9, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 21 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 22; una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de unión, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector, una composición que comprende la proteína de unión y un método de purificación de la proteína de unión (Reivindicaciones 1 a 7, 10 a 19 y 23 a 33 parcialmente).

Grupo inventivo 5: Una proteína de unión triespecífica TNFa x (IL4 x IL13) o TNFa x (IL13 x IL4) que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 63, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 62, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 60 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 61; donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 69, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 68, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 60 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 61; o donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 69, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 68, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 60 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 71; una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de unión, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector, una composición que comprende la proteína de unión y un método de purificación de la proteína de unión (Reivindicaciones 1 a 5, 8 a 16 y 20 a 33 parcialmente).

Grupo inventivo 6: Una proteína de unión triespecífica IL13 x (IL4 x TNFa) o IL13 x (TNFa x IL4) que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 76, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 75, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 73 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 74; o donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 82, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 81, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 73 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 74; una molécula de ácido nucleico que codifica la

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

proteína de unión, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector, una composición que comprende la proteína de unión y un método de purificación de la proteína de unión (Reivindicaciones 1 a 5, 8 a 16 y 20 a 33 parcialmente).

Grupo inventivo 7: Una proteína de unión triespecífica IL4 x (IL13 x TNFa) o IL4 x (TNFa x IL13) que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 88, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 87, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 85 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 86; o donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 94, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 93, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 85 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 86; una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de unión, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector, una composición que comprende la proteína de unión y un método de purificación de la proteína de unión (Reivindicaciones 1 a 5, 8 a 16 y 20 a 33 parcialmente).

Grupo inventivo 8: Una proteína de unión triespecífica IL13 x (IL13 x IL4) o IL13 x (IL4 x IL13) que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 69, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 68, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 73 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 74; o donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 63, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 62, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 73 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 74; una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de unión, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector, una composición que comprende la proteína de unión y un método de purificación de la proteína de unión (Reivindicaciones 1 a 5, 8 a 16 y 21 a 33 parcialmente).

Grupo inventivo 9: Una proteína de unión triespecífica IL4 x (IL13 x IL4) o IL4 x (IL4 x IL13) que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 69, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 68, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 85 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 86; o donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 63, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 62, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 85 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 86; una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de unión, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector, una composición que comprende la proteína de unión y un método de purificación de la proteína de unión (Reivindicaciones 1 a 5, 8 a 16 y 21 a 33 parcialmente).

Grupo inventivo 10: Una proteína de unión triespecífica CD20 x (CD28 x CD3) que comprende cuatro cadenas polipeptídicas, donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 4, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 3, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 114 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 115; o donde la primera cadena comprende la SEQ ID NO: 10, la segunda cadena comprende la SEQ ID NO: 9, la tercera cadena comprende la SEQ ID NO: 114 y la cuarta cadena comprende la SEQ ID NO: 115; una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de unión, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector, una composición que comprende la proteína de unión y un método de purificación de la proteína de unión (Reivindicaciones 1 a 7, 10 a 19 y 23 a 33 parcialmente).

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Se acepta la reivindicación de prioridad US 62/322,036 de 13 de abril de 2016 para las reivindicaciones 1, 4, 5, 8 a 18, 20 a 24 y 26 a 33; pero no para las reivindicaciones 2, 3, 6, 7, 19 y 25, porque las secuencias de los enlazadores y del dominio de unión a CD20 (SEQ ID NO: 114, 115, 120-125) no están contenidas en la solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad.

Para las reivindicaciones 6, 7, 19 y 25 la fecha de determinación del estado de la técnica será la fecha de prioridad US 62/331,191 de 03 de mayo de 2016.

Para las reivindicaciones 2 y 3 la fecha de determinación del estado de la técnica será la fecha de prioridad US 62/412,187 de 24 de octubre de 2016.

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	WO 2014/116846	"Methods and compositions for modulating an immune response"	31 de julio de 2014
D2	US 2012/0251541	"Dual variable region antibody-like binding proteins having cross-over binding region orientation"	04 de octubre de 2012

D1¹ divulga proteínas de unión multiespecíficas y métodos para usar estas proteínas para modular el estado de activación de células inmunitarias, tales como células T (por ejemplo, células T citotóxicas). También se proporcionan métodos para modular una respuesta inmunitaria, ácidos nucleicos, vectores de expresión y células huésped que codifican las proteínas de unión multiespecíficas (Abstract).

D2² divulga proteínas de unión similares a anticuerpos que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas que forman cuatro sitios de unión a antígenos, en las que cada par de polipéptidos que forman una proteína de unión similar a anticuerpos posee dominios variables duales que tienen una orientación cruzada (Abstract).

7. Examen de Patentabilidad

¹ <https://patents.google.com/patent/WO2014116846A2/en?q=WO2014116846>

² <https://patents.google.com/patent/US20120251541A1/en?q=US20120251541>

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

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.

7.1. 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 (NC2018/0012107 del 09 de abril de 2024) se refiere a: “Una proteína de unión trispecífica o trivalente que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una proteína de unión trispecífica o trivalente que comprende	Una proteína de unión trispecífica que comprende (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Una proteína de unión similar a un anticuerpo que comprende (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una, dos o tres proteínas diana,	Cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión que se unen a tres antígenos (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Cuatro cadenas polipeptídicas que forman cuatro sitios de unión al antígeno (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L$ [I] En donde: V _{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; V _{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; L ₁ y L ₂ son ligadores de aminoácidos; C _L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina	La segunda cadena polipeptídica comprende: $VD3-(X1)n-VD4-C-(X2)n$ Donde: VD3 es un primer dominio variable de cadena ligera; VD4 es un segundo dominio variable de cadena ligera; C es un dominio constante; X1 es un enlaceador; X2 no comprende una región Fc (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Una cadena polipeptídica que tiene la estructura representada por la fórmula: $V_{L1}-L_1-V_{L2}-L_2-C_L$ [I] Donde: V _{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; V _{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; C _L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina; L ₁ y L ₂ son enlaceadores de aminoácidos (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-bisagra-C_{H2}-C_{H3}$ [II] En donde: V _{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; V _{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; L ₃ y L ₄ son ligadores de aminoácidos;	La primera cadena polipeptídica comprende: $VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n$ Donde: VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada; VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada; C es un dominio constante; X1 es un enlaceador; X2 es una región Fc; donde la región Fc comprende los dominios constantes CH2 y CH3 (Pág. 17, líneas 22 a 26, Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72,	Una cadena polipeptídica que tiene la estructura representada por la fórmula: $V_{H2}-L_3-V_{H1}-L_4-C_{H1}-Fc$ [II] Donde: V _{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; V _{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; C _{H1} es un dominio constante de cadena pesada de inmunoglobulina;



Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina; C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina; C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina; bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2}	Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Fc comprende la región bisagra y los dominios constantes C_{H2} y C_{H3} de cadena pesada de inmunoglobulina; L_3 y L_4 son enlazadores de aminoácidos (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{H3}-C_{H1}-\text{bisagra}-C_{H2}-C_{H3}$ [III] En donde: V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina; C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina; C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina; bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2}	La tercera cadena polipeptídica comprende: $VD5-C-(X3)_n$ Donde: $VD5$ es un tercer dominio variable de cadena pesada; C es un dominio constante; $X3$ es una región Fc, donde la región Fc comprende los dominios constantes $CH2$ y $CH3$ (Pág. 17, líneas 22 a 26, Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Una cadena polipeptídica que tiene la estructura representada por la fórmula: $V_{H2}-L_3-V_{H1}-L_4-C_{H1}-Fc$ [II] Donde: V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada de inmunoglobulina; Fc comprende la región bisagra y los dominios constantes C_{H2} y C_{H3} de cadena pesada de inmunoglobulina; L_3 y L_4 son enlazadores de aminoácidos (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{L3}-C_L$ [IV] En donde: V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina	La cuarta cadena polipeptídica comprende: $VD6-C-(X4)_n$ Donde: $VD6$ es un tercer dominio variable de cadena ligera; C es un dominio constante; $X4$ no comprende una región Fc (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Una cadena polipeptídica que tiene la estructura representada por la fórmula: $V_{L1}-L_1-V_{L2}-L_2-C_L$ [I] Donde: V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina; L_1 y L_2 son enlazadores de aminoácidos (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
donde el polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzada;	No menciona	El polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzada (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
en donde V_{H1} y V_{L1} forman un par de unión y un primer sitio de unión de antígeno,	$VD1$ y $VD3$ en la primera y la segunda cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un primer antígeno	Las cuatro cadenas polipeptídicas forman cuatro sitios de unión al antígeno (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

	(Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	
y V_{H2} y V_{L2} forman un par de unión y un segundo sitio de unión de antígeno;	VD2 y VD4 en la primera y la segunda cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un segundo antígeno (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Las cuatro cadenas polipeptídicas forman cuatro sitios de unión al antígeno (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
y en donde V_{H3} y V_{L3} forman un par de unión y un tercer sitio de unión al antígeno	VD5 y VD6 en la tercera y cuarta cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un tercer antígeno (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	No menciona

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión que se unen a tres antígenos, en donde la primera cadena polipeptídica comprende: VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde: VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada, C es un dominio constante, X1 es un enlazador, X2 es una región Fc, donde la región Fc comprende los dominios constantes CH2 y CH3; la segunda cadena polipeptídica comprende: VD3-(X1)n-VD4-C-(X2)n, donde: VD3 es un primer dominio variable de cadena ligera, VD4 es un segundo dominio variable de cadena ligera, C es un dominio constante, X1 es un enlazador, X2 no comprende una región Fc; la tercera cadena polipeptídica comprende: VD5-C-(X3)n, donde: VD5 es un tercer dominio variable de cadena pesada, C es un dominio constante, X3 es una región Fc, donde la región Fc comprende los dominios constantes CH2 y CH3; La cuarta cadena polipeptídica comprende: VD6-C-(X4)n, donde: VD6 es un tercer dominio variable de cadena ligera, C es un dominio constante, X4 no comprende una región Fc; VD1 y VD3 en la primera y la segunda cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un primer antígeno; VD2 y VD4 en la primera y la segunda cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un segundo antígeno; y VD5 y VD6 en la tercera y cuarta cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un tercer antígeno (Pág. 17, líneas 22 a 26, Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5).

D1 también menciona que el primer antígeno es un antígeno de célula diana, el segundo antígeno es un componente del complejo TCR y el tercer antígeno es un modulador de célula T (Pág. 26, líneas 33 y 34). Donde el antígeno de célula diana es CD3, CD19, CD20, CD80, CD22, CD30, CD40, EGFR, HER2, HER3, HER4, IGF1, IGF12, IGF1R, RON, HGF, c-MET, VEGF, DLL4, NRP1, PLGF, EpCAM, CEA, PSMA o TRAIL-R; el componente del complejo TCR es CD γ , CD3 δ o CD3 ϵ ; el modulador de célula T es CD2, 4-1BB, PD1, LAG3, CTLA4, GITR, CD80, CD86, PD-L1, PD-L2, B7-H1, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT3, ILT4, BTLA, CD160, MHC-1, CD40, ICOSL, CD70, OX40L, 4-1BBL, GITRL, LIGHT, TIM3, TIM4, ICAM1, LFA3, CD28, CD40L, ICOS, CD27, OX40, Galectin 9, TIM1, DR3, CD30, SLAM, 2B4, TIGIT, CD226, CD160, LAIR1, CD96, CRTAM, CD226, CD352, CD319, BTN1, BTN2, BTN3, CD120a, CD120b, TNFRSF3, TNFRSF6B, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF10C, TNFRSF10D, TNFRSF19, TNFRSF19L, TNFRSF25, TNFRSF27, EDAR, LFA1, CD95, CD265, CD267, CD268, CD269, CD358 o CD271 (Pág. 25, líneas 18 a 32, Pág. 26, líneas 1 a 5).



Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la proteína de unión trispecífica divulgada en D1, consiste en que en la proteína de la invención el polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II forman un par de cadena ligera–cadena pesada cruzada.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un par de cadena ligera–cadena pesada cruzada entre el polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II proporcione una proteína de unión con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, una proteína de unión trispecífica que reconoce tres antígenos diferentes ya había sido prevista en dicho documento (Ejemplos 5, 6, 9 y 11, Figs. 5, 6, 9 y 11). Adicionalmente, no es posible asociar los datos de la descripción, relacionados con proteínas de unión definidas por secuencias particulares con la generalidad de la materia que se reclama. De igual manera, no hay evidencia de un efecto asociado específicamente a la presencia de un par de cadena ligera–cadena pesada cruzada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la proteína de unión trispecífica conocida en D1 con el fin de proporcionar otra proteína de unión alternativa?

Sin embargo, el incluir un par de cadena ligera–cadena pesada entrecruzada en una proteína de unión multiespecífica, ya está divulgado en D2 que se refiere a una proteína de unión similar a un anticuerpo que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman cuatro sitios de unión al antígeno, donde dos cadenas polipeptídicas tienen la estructura representada por la fórmula: $V_{L1}-L_1-V_{L2}-L_2-C_L$ [I], donde: V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina, V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina, C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina, L_1 y L_2 son enlazadores de aminoácidos; y dos cadenas polipeptídicas tienen la estructura representada por la fórmula: $V_{H2}-L_3-V_{H1}-L_4-C_{H1}-Fc$ [II], donde: V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina, V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina, C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada de inmunoglobulina, Fc comprende la región bisagra y los dominios constantes C_{H2} y C_{H3} de cadena pesada de inmunoglobulina, L_3 y L_4 son enlazadores de aminoácidos, y en el que los polipéptidos de fórmula I y los polipéptidos de fórmula II forman un par cruzado de cadena ligera-cadena pesada (Pág. 79, Reiv. 1, Fig. 2). Además, D2 menciona que la proteína de unión es capaz de unirse a uno o más antígenos seleccionados del grupo que consiste en CD3, CD19, CD20, IL4, IL13, HER2, TNFalfa entre otros (Pág. 11, Párr. [0165]).

Asimismo, D2 menciona que se hizo una comparación directa entre los formatos TBTI/DVD-Ig y CODV-Ig que comprenden secuencias idénticas anti-IL4 y anti-IL13, encontrando que la afinidad parental de cada uno de los anticuerpos se mantuvo en el formato CODV, mientras que en el formato TBTI/DVD-Ig hubo una caída en la afinidad del anticuerpo IL4 colocado en la posición Fv2 interna (Ejemplo 5, Párr. [0259], Ejemplo 9, Párr. [0277], Fig. 7).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un par de cadena ligera–cadena pesada entrecruzada del CODV-Ig del D2 en la proteína de unión trispecífica de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 divulga los enlazadores GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 30) y GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 23) (Pág. 37, líneas 3 a 25), menciona que las regiones constantes de cadena pesada comprenden las sustituciones 234, 235 AA (Pág.

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

24, líneas 24 y 25), divulga los ácidos nucleicos que codifican la proteína de unión multiespecífica; el vector que expresa dichos ácidos nucleicos; la célula huésped que comprende el vector; la composición farmacéutica que comprende como componente activo la proteína de unión multiespecífica y un portador farmacéuticamente aceptable; y un método para producir una proteína de unión multiespecífica que comprende cultivar una célula huésped en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir dicha proteína de unión (Pág. 84, Reiv. 75, Pág. 85, Reivs. 76 a 79).

Por su parte, D2 divulga los enlazadores TKGPS, GQPKAAP (Tabla 13) y DKTHT (Párr. [0278]), así como, el ácido nucleico que codifica la proteína de unión similar a un anticuerpo, el vector que comprende el ácido nucleico, la célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector, una composición que comprende la proteína de unión similar a un anticuerpo y un portador farmacéuticamente aceptable, y un método para producir la proteína de unión que comprende expresar en una célula uno o más moléculas de ácido nucleico que codifican los polipéptidos de la proteína de unión (Pág. 80, Reivs. 33 a 39). Asimismo, D2 divulga las regiones variables de SEQ ID NO: 1, 2, 3 y 4, que tienen 100% de identidad y cobertura con las SEQ ID NO:171, 170, 173 y 172 reclamadas en la solicitud, respectivamente (Ver Matriz de identidad 1).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: W02017180913A2_171	100.00	100.00	64.49	64.49	29.81	29.81	26.26	26.26
2: US20120251541A1_1	100.00	100.00	64.49	64.49	29.52	29.52	26.00	26.00
3: W02017180913A2_173	64.49	64.49	100.00	100.00	30.56	30.56	24.27	24.27
4: US20120251541A1_3	64.49	64.49	100.00	100.00	30.56	30.56	24.27	24.27
5: W02017180913A2_170	29.81	29.52	30.56	30.56	100.00	100.00	44.92	44.92
6: US20120251541A1_2	29.81	29.52	30.56	30.56	100.00	100.00	44.92	44.92
7: W02017180913A2_172	26.26	26.00	24.27	24.27	44.92	44.92	100.00	100.00
8: US20120251541A1_4	26.26	26.00	24.27	24.27	44.92	44.92	100.00	100.00

Matriz de identidad 1: Muestra los porcentajes de identidad entre las SEQ ID NO: 1 a 4 del documento D2 y las SEQ ID NO: 170 a 173 reclamadas en la solicitud.

De igual manera, las estrategias y sustituciones que permiten obtener anticuerpos heterodiméricos, tales como S354C, T366W, Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R Y436F, entre otras, son ampliamente conocidas por la persona normalmente versada en la materia³.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7, 10 a 19 y 23 a 30 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la proteína de unión triespecífica 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 31 (NC2018/0012107 del 09 de abril de 2024) se refiere a: “Un método de purificación de una proteína de unión producida por una célula huésped, que comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
-------------------------------	----	----

³ Klein, C., Sustmann, C., Thomas, M., Stubenrauch, K., Croasdale, R., Schanzer, J., Brinkmann, U., Kettenberger, H., Regula, J. T., & Schaefer, W. (2012). Progress in overcoming the chain association issue in bispecific heterodimeric IgG antibodies. *mAbs*, 4(6), 653–663. Recuperado desde: <https://doi.org/10.4161/mabs.21379>



Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

Un método de purificación de una proteína de unión producida por una célula huésped, que comprende:	Un método para purificar una proteína de unión trispecífica que comprende: (Págs. 52 y 53, Ejemplo 5)	Un método para purificar una proteína de unión que comprende: (Pág. 17, Ejemplo 4, Párrs. [0248] - [0253])
(a) producir en una célula huésped una proteína de unión trispecífica o trivalente que comprende	Cultivar una célula HEK 293-E6 que expresa una proteína de unión trispecífica que comprende (Pág. 26, líneas 14 a 32, Págs. 52 y 53, Ejemplo 5, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Cultivar una célula HEK 293-FS que expresa una proteína de unión similar a un anticuerpo que comprende (Pág. 17, Ejemplo 4, Párrs. [0248] - [0253], Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una, dos o tres proteínas diana,	Cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión que se unen a tres antígenos (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Cuatro cadenas polipeptídicas que forman cuatro sitios de unión al antígeno (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{L2}-L_1-V_{L1}-L_2-C_L \text{ [I]}$ En donde: V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; L_1 y L_2 son ligadores de aminoácidos; C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina	La segunda cadena polipeptídica comprende: $VD3-(X1)n-VD4-C-(X2)n$ Donde: VD3 es un primer dominio variable de cadena ligera; VD4 es un segundo dominio variable de cadena ligera; C es un dominio constante; X1 es un enlazador; X2 no comprende una región Fc (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Una cadena polipeptídica que tiene la estructura representada por la fórmula: $V_{L1}-L_1-V_{L2}-L_2-C_L \text{ [I]}$ Donde: V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina; L_1 y L_2 son enlazadores de aminoácidos (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{H1}-L_3-V_{H2}-L_4-C_{H1}-\text{bisagra}-C_{H2}-C_{H3} \text{ [II]}$ En donde: V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; L_3 y L_4 son ligadores de aminoácidos; C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina; C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina; C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina;	La primera cadena polipeptídica comprende: $VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n$ Donde: VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada; VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada; C es un dominio constante; X1 es un enlazador; X2 es una región Fc; donde la región Fc comprende los dominios constantes CH2 y CH3 (Pág. 17, líneas 22 a 26, Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Una cadena polipeptídica que tiene la estructura representada por la fórmula: $V_{H2}-L_3-V_{H1}-L_4-C_{H1}-Fc \text{ [II]}$ Donde: V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada de inmunoglobulina; Fc comprende la región bisagra y los dominios constantes C_{H2} y C_{H3} de cadena pesada de inmunoglobulina; L_3 y L_4 son enlazadores de aminoácidos (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2}		
una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{H3}-C_{H1}-\text{bisagra}-C_{H2}-C_{H3} \text{ [III]}$ En donde: V_{H3} es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada C_{H1} de inmunoglobulina; C_{H2} es un dominio constante de cadena pesada C_{H2} de inmunoglobulina; C_{H3} es un dominio constante de cadena pesada C_{H3} de inmunoglobulina; bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios C_{H1} y C_{H2}	La tercera cadena polipeptídica comprende: $VD5-C-(X3)_n$ Donde: VD5 es un tercer dominio variable de cadena pesada; C es un dominio constante; X3 es una región Fc, donde la región Fc comprende los dominios constantes $CH2$ y $CH3$ (Pág. 17, líneas 22 a 26, Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Una cadena polipeptídica que tiene la estructura representada por la fórmula: $V_{H2}-L_3-V_{H1}-L_4-C_{H1}-Fc \text{ [II]}$ Donde: V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada de inmunoglobulina; Fc comprende la región bisagra y los dominios constantes C_{H2} y C_{H3} de cadena pesada de inmunoglobulina; L_3 y L_4 son enlazadores de aminoácidos (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: $V_{L3}-C_L \text{ [IV]}$ En donde: V_{L3} es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina	La cuarta cadena polipeptídica comprende: $VD6-C-(X4)_n$ Donde: VD6 es un tercer dominio variable de cadena ligera; C es un dominio constante; X4 no comprende una región Fc (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Una cadena polipeptídica que tiene la estructura representada por la fórmula: $V_{L1}-L_1-V_{L2}-L_2-C_L \text{ [I]}$ Donde: V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina; L_1 y L_2 son enlazadores de aminoácidos (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
donde el polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzada;	No menciona	El polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzada (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
en donde V_{H1} y V_{L1} forman un par de unión y un primer sitio de unión de antígeno,	VD1 y VD3 en la primera y la segunda cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un primer antígeno (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	Las cuatro cadenas polipeptídicas forman cuatro sitios de unión al antígeno (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)
y V_{H2} y V_{L2} forman un par de unión y un segundo sitio de unión de antígeno;	VD2 y VD4 en la primera y la segunda cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un segundo antígeno	Las cuatro cadenas polipeptídicas forman cuatro sitios de unión al antígeno (Pág. 79, Reiv. 1, Figs. 2 y 5)

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

	(Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	
y en donde V _{H3} y V _{L3} forman un par de unión y un tercer sitio de unión al antígeno	VD5 y VD6 en la tercera y cuarta cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un tercer antígeno (Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5)	No menciona
en donde sólo uno del dominio C _{H3} de la segunda cadena polipeptídica y el dominio C _{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 435 y 436 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F	Las dominios Fc comprenden mutaciones botón en ojal (Págs. 52 y 53, Ejemplo 5) No menciona las mutaciones H435R e Y436F	Introducir sustituciones H95R e Y96F en el dominio C _{H3} de la cadena pesada* (Pág. 3, Párr. [0019]) *Las posiciones H95R e Y96F (numeración IMGT) corresponden a las posiciones 435R y 436F (numeración EU) (Párr. [0026] del documento US 2010/331527 citado en D2)
(b) poner en contacto la proteína de unión producida en (a) con la proteína A unida a un medio de cromatografía; y	Purificar la proteína de unión usando cromatografía de proteína A (Págs. 52 y 53, Ejemplo 5)	Purificar la proteína mediante cromatografía de afinidad en una columna de Proteína A (Pág. 17, Ejemplo 4, Párrs. [0248] - [0253])
(c) eluir la proteína de unión de la proteína A unida al medio de cromatografía	Eluir la proteína de unión (Págs. 52 y 53, Ejemplo 5)	Eluir la proteína de la columna (Pág. 17, Ejemplo 4, Párrs. [0248] - [0253])

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 31, ya que divulga un método para purificar una proteína de unión triespecífica que comprende: cultivar una célula HEK 293-E6 que expresa una proteína de unión triespecífica, purificar la proteína de unión usando cromatografía de proteína A y eluir la proteína de unión (Págs. 52 y 53, Ejemplo 5). En donde la proteína de unión triespecífica comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión que se unen a tres antígenos, en donde la primera cadena polipeptídica comprende: VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde: VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada, C es un dominio constante, X1 es un enlazador, X2 es una región Fc, donde la región Fc comprende los dominios constantes CH2 y CH3; la segunda cadena polipeptídica comprende: VD3-(X1)n-VD4-C-(X2)n, donde: VD3 es un primer dominio variable de cadena ligera, VD4 es un segundo dominio variable de cadena ligera, C es un dominio constante, X1 es un enlazador, X2 no comprende una región Fc; la tercera cadena polipeptídica comprende: VD5-C-(X3)n, donde: VD5 es un tercer dominio variable de cadena pesada, C es un dominio constante, X3 es una región Fc, donde la región Fc comprende los dominios constantes CH2 y CH3; La cuarta cadena polipeptídica comprende: VD6-C-(X4)n, donde: VD6 es un tercer dominio variable de cadena ligera, C es un dominio constante, X4 no comprende una región Fc; VD1 y VD3 en la primera y la segunda cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un primer antígeno; VD2 y VD4 en la primera y la segunda cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un segundo antígeno; y VD5 y VD6 en la tercera y cuarta cadena polipeptídica forman un sitio de unión funcional para un tercer antígeno (Pág. 17, líneas 22 a 26, Pág. 26, líneas 14 a 32, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Fig. 5).

Las diferencias entre la invención definida en la reivindicación 31 y el método divulgado en D1, consisten en que: (I) en la proteína de la invención el polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II forman un par de cadena ligera–cadena pesada cruzada, y

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

(II) sólo uno del dominio C_{H3} de la segunda cadena polipeptídica y el dominio C_{H3} de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones correspondientes a las posiciones 435 y 436 de IgG1 humana de acuerdo con el índice EU, en donde las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un par de cadena ligera–cadena pesada cruzada entre el polipéptido de la fórmula I y el polipéptido de la fórmula II y sustituciones H435R e Y436F en el dominio C_{H3} proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que, un método que permite purificar una proteína de unión trispecífica que reconoce tres antígenos diferentes ya había sido previsto en dicho documento (Ejemplos 5, 6, 9 y 11, Figs. 5, 6, 9 y 11). Adicionalmente, no es posible asociar los datos de la descripción, relacionados con métodos de purificación de proteínas de unión definidas por secuencias particulares con la generalidad de la materia que se reclama. De igual manera, no hay evidencia de un efecto asociado específicamente a la presencia de un par de cadena ligera–cadena pesada cruzada y a las sustituciones H435R e Y436F en el dominio C_{H3} .

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

Sin embargo, el incluir un par de cadena ligera–cadena pesada entrecruzada y sustituciones H435R e Y436F en el dominio C_{H3} de una proteína de unión multiespecífica, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para purificar una proteína de unión que comprende: cultivar una célula HEK 293-FS que expresa una proteína de unión similar a un anticuerpo, purificar la proteína mediante cromatografía de afinidad en una columna de Proteína A y eluir la proteína de la columna (Pág. 17, Ejemplo 4, Párrs. [0248] - [0253]). Donde la proteína de unión similar a un anticuerpo comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman cuatro sitios de unión al antígeno, donde dos cadenas polipeptídicas tienen la estructura representada por la fórmula: $V_{L1}-L_1-V_{L2}-L_2-C_L$ [I], donde: V_{L1} es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina, V_{L2} es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina, C_L es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina, L_1 y L_2 son enlazadores de aminoácidos; y dos cadenas polipeptídicas tienen la estructura representada por la fórmula: $V_{H2}-L_3-V_{H1}-L_4-C_{H1}-Fc$ [II], donde: V_{H1} es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina, V_{H2} es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina, C_{H1} es un dominio constante de cadena pesada de inmunoglobulina, Fc comprende la región bisagra y los dominios constantes C_{H2} y C_{H3} de cadena pesada de inmunoglobulina, L_3 y L_4 son enlazadores de aminoácidos, y en el que los polipéptidos de fórmula I y los polipéptidos de fórmula II forman un par cruzado de cadena ligera-cadena pesada (Pág. 79, Reiv. 1, Fig. 2). Además, D2 menciona introducir sustituciones H95R e Y96F en el dominio C_{H3} de la cadena pesada para la purificación selectiva del heterodímero (Pág. 3, Párr. [0019]). Las posiciones H95R e Y96F (numeración IMGT) corresponden a las posiciones 435R y 436F (numeración EU) (Párr. [0026] del documento US 2010/331527 citado en D2).

Asimismo, D2 menciona que se hizo una comparación directa entre los formatos TBTI/DVD-Ig y CODV-Ig que comprenden secuencias idénticas anti-IL4 y anti-IL13, encontrando que la afinidad parental de cada uno de los anticuerpos se mantuvo en el formato CODV, mientras que en el formato TBTI/DVD-Ig hubo una caída en la afinidad del anticuerpo IL4 colocado en la posición Fv2 interna (Ejemplo 5, Párr. [0259], Ejemplo 9, Párr. [0277], Fig. 7).

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un par de cadena ligera–cadena pesada entrecruzada del CODV-Ig y las sustituciones 435R y 436F del D2 en el método de purificación de una proteína de unión trispecífica de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 31. Por lo cual se considera obvia.

De igual manera, las estrategias y sustituciones que permiten obtener anticuerpos heterodiméricos, tales como S354C, T366W, Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R Y436F, entre otras, son ampliamente conocidas por la persona normalmente versada en la materia³.

Las reivindicaciones dependientes 32 y 33 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 31, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2014/116846	1 a 7, 10 a 19 y 23 a 33	Nivel inventivo
D2	US 2012/0251541	1 a 7, 10 a 19 y 23 a 33	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante argumenta que:

“(…) la reivindicación 1 y sus dependientes son claras y concisas porque la estructura particular, es decir, la configuración de la cadena pesada del anticuerpo y los dominios variables y constantes de la cadena ligera dispuestos a lo largo de 4 cadenas polipeptídicas, se define claramente en la reivindicación 1.

El experto reconocería fácilmente secuencias específicas de dominios variables o constantes que podrían emplearse para cualquiera de estos elementos y, por lo tanto, conocería el alcance preciso de las reivindicaciones. Además, la Descripción describe al menos 21 proteínas de unión trispecíficas/trivalentes diferentes generadas utilizando este formato general, junto con sus secuencias, demostrando así que todo el alcance de las reivindicaciones se encuentra razonablemente definido respecto al soporte en la Descripción (Véanse las Tablas 1 y 2). Como se señala más adelante en relación con la unidad de invención y el nivel inventivo, se ruega tener en cuenta que el concepto inventivo de la solicitud es el formato estructural global y no necesita estar vinculado a ninguna secuencia polipeptídica específica.”

Se aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante, la proteína reclamada en la reivindicación 1 no se encuentra definida mediante sus características técnicas esenciales completas y su alcance incluye moléculas indeterminadas que exceden lo desarrollado en la solicitud. Esta Oficina insiste en que la definición estructural de los dominios de unión y la identificación del antígeno al que se une la proteína son

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

características esenciales de la materia reclamada. Si bien el solicitante evalúa una serie de proteínas de unión, no es posible extrapolar los efectos de estas a la generalidad de la materia que se reclama; prueba de ello es la comparación entre las proteínas 5 y 6 que se presenta en la Tabla B de la solicitud, las cuales difieren solamente en las secuencias del dominio de unión a CD28, encontrando que, la proteína 5 exhibe una destrucción celular más potente que la proteína 6.

El solicitante continúa argumentando que:

“A este respecto, llamamos la atención del Examinador frente al hecho que las reivindicaciones 6, 7, 19-21, y 25 no han sido incluidas en esta oportunidad, de forma que la objeción formulada ya no es aplicable.

Con respecto al contenido de las reivindicaciones 4 y 5, es importante resaltar que dichas reivindicaciones meramente guían la selección de dominios variables particulares de una manera general y no buscan definir las proteínas de unión en términos de su unión a epítomos específicos de objetivos antigénicos particulares. Por lo tanto, se consideran aceptables dentro del alcance definido en las reivindicaciones.”

Se aclara que, las reivindicaciones 4 y 5 aún presentan objeciones por falta de claridad y sustento porque hacen referencia a resultados a alcanzar y no caracterizan los antígenos específicos a los que se une la proteína, por lo cual, incluyen una multiplicidad de antígenos que exceden lo desarrollado en la solicitud. El solicitante no ha explorado proteínas triespecíficas que se unan a cualquier combinación de antígenos ni se evidencia una actividad de unión para cualquier grupo de antígenos, constituyendo una generalización especulativa.

El solicitante manifiesta que:

“De conformidad con lo indicado en el numeral anterior, la nueva reivindicación 31 (anteriormente reivindicación 37) ha sido modificada para especificar que la Proteína A está unida a un medio de cromatografía, de acuerdo con lo indicado por el Examinador. En consecuencia, la nueva reivindicación 31 resulta más clara.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, se establece que la presente invención cumple con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.”

Al respecto, es preciso resaltar que la reivindicación 31 todavía contiene faltas de claridad, puesto que, no se definen las condiciones particulares en las que se aísla la proteína de unión y solamente hace referencia al resultado que se pretende alcanzar. Además, la etapa (c) es confusa porque menciona “aislar la proteína de unión de las proteínas de unión que comprenden ya sea 0 o 2 dominios C_{H3} que comprenden las sustituciones de aminoácidos son H435R e Y436F”.

Argumentos respecto a la unidad de invención

Frente a la objeción por falta de unidad de invención, el solicitante sostiene que:

“Las reivindicaciones, según se presentan en esta oportunidad, cumplen con el requisito de unidad de invención porque se dirigen a un concepto común, es decir, el formato global de proteína de unión triespecífica/trivalente cuya estructura está configurada como se define en la reivindicación 1. Esta estructura no se describe

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

en D1, por cuanto el Examinador ha reconocido que D1 no enseña ni sugiere la incorporación de una rama CODV en el formato de proteína de unión asimétrica mencionado en el análisis de nivel inventivo.

Adicionalmente, esta característica está asociada con efectos técnicos significativos al menos por las razones señaladas a continuación con respecto al nivel inventivo. De forma resumida, la presente solicitud proporciona datos que demuestran que la estructura definida en las reivindicaciones modificadas puede utilizarse en una proteína de unión trispecífica/trivalente, y que las proteínas de unión que se unen a una variedad de antígenos diana pueden fabricarse eficazmente (Véase, por ejemplo, la lista de proteínas de unión generada en la Tabla 1 del Ejemplo 2 y la Tabla C del Ejemplo 5 en la Descripción, así como los datos funcionales in vitro e in vivo proporcionados en los Ejemplos 3-5).

Por lo tanto, se solicita atentamente tener en cuenta que la configuración definida en las reivindicaciones representa una característica técnica especial común que proporciona unidad a las reivindicaciones modificadas y es inventiva con respecto a los documentos citados. Dado que las reivindicaciones están cubiertas por esta característica técnica común no enseñada o sugerida por D1 o D2, las reivindicaciones modificadas cumplen con el requisito de unidad de invención.

Por lo tanto, se establece que la presente invención tiene unidad de invención, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.”

En respuesta a lo anterior, se aclara que, contrario a lo manifestado por el solicitante, la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención, ya que, si bien el concepto común, relativo a proteínas de unión trispecíficas que comprenden cuatro cadenas en el formato CODV es nuevo respecto a D1, dicho concepto no es inventivo a la luz de la combinación de enseñanzas de D1 (WO 2014/116846) y D2 (US 2012/0251541).

En primer lugar, no hay un efecto técnico asociado específicamente al formato CODV y el hecho que las proteínas puedan “utilizarse” y “fabricarse eficazmente”, como erróneamente lo señala el solicitante, no es un argumento válido que sustente un efecto técnico y el nivel inventivo del concepto común.

En segundo lugar, el documento D2 ya refiere las ventajas del formato CODV, en el que se hizo una comparación directa con el formato TBTI/DVD-Ig, encontrando que la afinidad parental de cada uno de los anticuerpos se mantuvo en el formato CODV y presentó una caída para el segundo formato.

Por lo anteriormente expuesto, la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención, encontrándose 10 grupos inventivos diferentes, que comprenden anticuerpos que se unen a conjuntos específicos de antígenos, como se señala en el numeral 5 del presente Oficio.

Argumentos respecto al nivel inventivo

En cuanto a las objeciones por falta de nivel inventivo, el solicitante argumenta que:

“Las reivindicaciones modificadas son inventivas respecto a D1 y D2 porque, en el momento en que se presentó la solicitud, el experto no habría tenido motivación alguna para seleccionar específicamente la molécula trivalente de DVD-Ig de D1,

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

a fin de combinarla con el formato CODV-Ig divulgado en D2, y llegar a las proteínas de unión definidas en las reivindicaciones.

Es importante reiterar que D1 describe una variedad de formatos de proteínas de unión multiespecífica con el objetivo de modular la activación de células inmunes, por ejemplo, la activación de células T (Véase, por ejemplo, D2 en Resumen y página 2, primer párrafo). Estos formatos incluyen DVD-Ig™, scDVD-Ig™, fDVD-Ig™, pDVD-Ig™, mDVD-Ig™ y coDVD-Ig™, cada uno de los cuales incluye diferentes configuraciones específicas.

Ahora bien, el Examinador no ha proporcionado motivación alguna que no sea un razonamiento retrospectivo basado en las reivindicaciones modificadas para seleccionar específicamente el formato DVD-Ig como punto de partida, en particular porque D1 enseña que este formato se asocia con características negativas tales como la pérdida de afinidad de unión para el dominio de unión a antígeno interno en la rama de dominio de doble variable (señalado en mayor detalle a continuación).

(...)

De otro lado, D1 enseña sus propias soluciones a este problema: cambiar la posición del dominio de unión en la cadena de perilla o de agujero (véase el Ejemplo 8: “para mejorar la afinidad y funcionalidad de las proteínas de unión poli-Ig triespecíficas, los dominios de unión CD2 o CD137 (4-1BB) se colocaron en la cadena de perilla y los dominios de unión EGFR/CD3 DVD-Ig se colocaron en la cadena de agujero”). Las proteínas multiespecíficas con la solución propuesta (PLY11 y PLY12) se describen como satisfactorias (véanse los Ejemplos 10 y 11).

Como tal, obsérvese que D1 ya propone una solución al problema de la pérdida de afinidad funcional del dominio interior de unión a antígeno en la molécula pDVD-Ig™, y, por lo tanto, el experto no habría tenido razón alguna para intercambiar el formato DVD-Ig de D1 por el formato CODV-Ig de D2, aunque estuviera usando D1 como punto de partida. Por otra parte, incluso si se asume arguyendo que el experto combinaría D1 y D2, la selección de un formato con una rama Fab tradicional y una rama CODV no surgiría de forma obvia porque conduce a una molécula asimétrica. Se sabe que la fabricación de proteínas de unión asimétricas y triespecíficas puede ser a menudo problemática debido a la falta de correspondencia LC/HC (por ejemplo, como se indica en el Ejemplo 5 de D1). Por lo tanto, el experto puede no haber tenido una expectativa razonable de adaptar con éxito estas configuraciones en una molécula viable. En contraste, como se indica a continuación, la presente solicitud proporciona datos que demuestran que las proteínas de unión trispecífica/trivalente citadas son termoestables y susceptibles de purificación.

El solicitante ha demostrado los efectos técnicos de la incorporación de una rama CODV en las proteínas de unión trispecífica/trivalente. De hecho, el Examinador ha reconocido que las construcciones CD38xCD28xCD3 tenían una unión de alta afinidad. Adicionalmente, se probaron numerosas proteínas de unión triespecíficas que comprenden dominios de unión específicos para IL-13, IL-4 y TNFα en las que cada dominio de unión se rotó a cada una de las tres posiciones (Véase el Ejemplo 5 y la Tabla C). Los resultados demostraron que cada uno de los 3 dominios de unión podía configurarse en cada una de las 3 posiciones en la estructura de la proteína de unión trispecífica y retener al menos una afinidad de unión similar

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

para su antígeno diana en comparación con un anticuerpo monoespecífico (Véanse las Tablas F-H y el párrafo [0400]).

Estos hallazgos se confirmaron además comparando el IC₅₀ de estas proteínas de unión trispecífica para bloquear la señalización de citoquinas en un ensayo de célula informadora frente a los tres anticuerpos parentales (Véanse los párrafos [0401]-[0402] y la Tabla I). Estos resultados contrastan directamente con los descritos en D1 para sus moléculas de DVD-Ig. Por ejemplo, D1 enseña que algunas moléculas de DVD-Ig pueden ser problemáticas en el sentido de que el dominio de unión a antígeno interno puede mostrar una afinidad reducida a su antígeno cognado en virtud de su posición en la molécula, en comparación con el dominio de unión a antígeno externo. En los Ejemplos 6 y 7 se ensayan algunas moléculas pDVD-Ig™ específicas (PLY1, PLY2, PLY3 y PLY4). Curiosamente, mientras que el Ejemplo 6 muestra que algunas “proteínas trispecíficas mantuvieron la afinidad por sus respectivos antígenos afines”, el Ejemplo 7 menciona que el dominio de unión CD3 interno “no funciona tan eficazmente como correceptor en esta posición”.

Estos resultados demuestran además efectos técnicos asociados con la estructura de proteína de unión trispecífica/trivalente recitada que son inesperados, basándose en D1. Además, estas proteínas de unión también eran termoestables y susceptibles de purificación como monómero mediante cromatografía preparativa de exclusión por tamaño (Véase la Tabla E).

Al menos por estas razones, las reivindicaciones modificadas son inventivas con respecto a D1 y D2.”

Al respecto, es preciso resaltar que, el argumento del solicitante según el cual no hay motivación para “seleccionar” específicamente el DVD-Ig de D1 como punto de partida no es acertado porque todo el documento hace referencia a ese formato DVD-Ig (si bien con algunas variaciones) y la molécula trispecífica de la figura 5, citada en el análisis de patentabilidad, también tiene el formato DVD-Ig (allí denominado Poly-Ig). Adicionalmente, las proteínas de D1 comparten la mayoría de las características técnicas esenciales del objeto reclamado, razón por la cual, constituye el estado de la técnica más cercano.

Frente al argumento “el experto no habría tenido razón alguna para intercambiar el formato DVD-Ig de D1 por el formato CODV-Ig de D2, aunque estuviera usando D1 como punto de partida”, se aclara que, el documento D2 sí presenta una motivación para intercambiar dichos formatos, toda vez que, en el ejemplo 9 y la figura 7 de D2 específicamente se comparan los formatos TBTI/DVD-Ig y CODV-Ig y su efecto en la afinidad del dominio de unión que queda en la parte interna de la proteína, donde se evidencia que, en el formato CODV se mantiene la unión al antígeno del dominio de unión interno, en comparación con el TBTI/DVD-Ig, en el que se pierde la unión (ver Tabla superior vs. inferior de la fig. 7 - en el CODV se intercambian los VH y VL - ver fig. 6 y 7 inferior y Párr. [0269]).

Por lo tanto, el documento D2 guiaría a resolver el problema de la pérdida de unión del dominio interno intercambiando las regiones VH y VL como en el formato CODV reclamado en la solicitud.

En cuanto a los efectos técnicos argumentados por el solicitante, se aclara en primer lugar que, no es posible asociar un efecto técnico a la generalidad de la materia que se reclama y tampoco es posible establecer la ventaja del formato de la solicitud, frente a

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

otros formatos de anticuerpos triespecíficos, como el divulgado en el documento D1. En segundo lugar, la susceptibilidad de purificación o la retención de la unión a los antígenos son propiedades que se esperan de cualquier proteína de unión, que de ninguna manera sustentan el nivel inventivo de la materia reivindicada. Lo anterior, teniendo en cuenta que, los anticuerpos de D1 ya se unen a sus proteínas diana y fueron purificados (Ejemplos 9 a 11 de D1).

Asimismo, se resalta que, efectos tales como el IC_{50} no dependen únicamente del formato o configuración de la proteína de unión, sino que, además, son resultado de la estructura particular de los dominios de unión. Como se mencionó antes, la Tabla B de la solicitud compara la actividad de destrucción celular de las proteínas 5 y 6, las cuales difieren solamente en las secuencias del dominio de unión a CD28, encontrando que, la proteína 5 exhibe una actividad más potente que la proteína 6, a pesar de que ambas tienen la misma configuración general reclamada en la reivindicación independiente 1.

En conclusión, la estructura general que se reivindica en la presente solicitud carece de nivel inventivo porque no presenta un efecto técnico asociado y es anticipada por la combinación de los documentos D1 y D2, puesto que, hay una motivación para modificar los anticuerpos de D1 intercambiando las regiones VH y VL como en el formato CODV del documento D2.

Finalmente, el solicitante argumenta que:

“(…) aunque se concuerda en que las oficinas de patentes tienen autonomía a la hora de realizar los exámenes de fondo para las solicitudes, es relevante mencionar que se han concedido patentes para reivindicaciones similares en Europa (véase EP3443006B1) y EE.UU. (véase U.S. Pat. Nos. 10.882.922 y 11.192.960). Tanto D1 como D2 (o su equivalente WO2012135345) se citaron durante el trámite de estas solicitudes, y las reivindicaciones se consideraron inventivas a la vista de los documentos, resultando así una prueba adicional sobre la patentabilidad, particularmente por tratarse de oficinas con las cuales se cuenta con tratados PPH, es decir, es posible aceptar los resultados de exámenes de fondo llevados en las oficinas de dichos países.

Por lo tanto, se establece que la presente invención es inventiva, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.”

Al respecto, se aclara que, en virtud del principio de independencia y tal como lo reconoce el solicitante, esta Oficina analiza la patentabilidad de las solicitudes de forma autónoma y las decisiones adoptadas en otras jurisdicciones no son vinculantes para esta Superintendencia. En concordancia con lo anterior, y teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que la materia reivindicada no cumple con el requisito de nivel inventivo, por lo cual, se mantiene la objeción.

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,

Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

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° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0012107		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/027488		13/04/2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
13/04/2016				X					
Solicitante									
SANOFI									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		1 a 7, 10 a 19 y 23 a 33 parcialmente; 8, 9 y 20 a 22 completamente	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 7, 10 a 19 y 23 a 33
Palabras clave utilizadas	Trispecific antibody, tri-specific antibody, CODV-Ig, HER2, CD3, CD28, trispecific binding molecule, multispecific antibody, multispecific binding molecule, four chains, SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 9, 10, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 160, 161, 162, 163
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/24, C07K 16/28, C07K 16/32, A61P 35/00

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	NC2018/0005337 WO 2017/074878	24/10/2016	-	-	P
ISA (EPO)	WO 2014/116846	31/07/2014	1 a 7, 10 a 19 y 23 a 33	Pág. 17, líneas 22 a 26, Pág. 25, líneas 18 a 32, Pág. 26, líneas 1 a 5 y 14 a 34, Pág. 37, líneas 3 a 25, Págs. 52 y 53, Ejemplos 5, 6, 9 y 11, Pág. 72, Reiv. 1, Pág. 74, Reiv. 20, Pág. 84, Reiv. 75, Pág. 85, Reivs. 76 a 79, Figs. 5, 6, 9 y 11	Y
	WO 2011/154453	15/12/2011	-	-	A
	WO 2015/149077	01/10/2015	-	-	A
	US 2010/0226923	09/09/2010	-	-	A
	WO 2014/144299	18/06/2014	-	-	A
	US 2014/0213772	31/07/2014	-	-	A
	Steinmetz, A., et al.	16/03/2016	-	-	A
ISA (EPO) PatBase	WO 2012/135345	04/10/2012	-	-	A
	WO 2009/149189	10/12/2009	-	-	A
ISA (EPO) STN	EP 1378520	07/01/2004	-	-	A
	WO 2016/116626	28/07/2016	-	-	P
ISA (EPO) Orbit	EP 1736484	27/12/2006	-	-	A



Oficio N° 9555 de 17 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2018/0012107

USPTO	US 2012/0201827	09/08/2012	-	-	A
	US 2013/0345404	26/12/2013	-	-	A
PatBase Orbit The Lens	US 2012/0251541	04/10/2012	1 a 7, 10 a 19 y 23 a 33 SEQ ID NO: 170 a 173	Pág. 3, Párr. [0019], Pág. 11, Párr. [0165], Pág. 17, Ejemplo 4, Párrs. [0248] - [0253], Ejemplo 5, Párr. [0259], Ejemplo 9, Párr. [0277], Párr. [0278], Tabla 13, Pág. 79, Reiv. 1, Pág. 80, Reivs. 33 a 39, Figs. 2, 5 y 7, SEQ ID NO: 1 a 4	Y
PatBase	WO 2015/184203	03/12/2015	-	-	A
	US 2015/0079088	19/03/2015	-	-	A
	US 2011/0044980	24/02/2011	-	-	A
NCBI	Klein, C., <i>et al.</i>	27/08/2012	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i>(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Steinmetz, A., Vallée, F., Beil, C., Lange, C., Baurin, N., Beninga, J., Capdevila, C., Corvey, C., Dupuy, A., Ferrari, P., Rak, A., Wonerow, P., Kruip, J., Mikol, V., & Rao, E. (2016). CODV-Ig, a universal bispecific tetraivalent and multifunctional immunoglobulin format for medical applications. <i>mAbs</i> , 8(5), 867–878. https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1162932			
		Klein, C., Sustmann, C., Thomas, M., Stubenrauch, K., Croasdale, R., Schanzer, J., Brinkmann, U., Kettenberger, H., Regula, J. T., & Schaefer, W. (2012). Progress in overcoming the chain association issue in bispecific heterodimeric IgG antibodies. <i>mAbs</i> , 4(6), 653–663. https://doi.org/10.4161/mabs.21379			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (29/05/2025)					

