

Señora

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

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

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 20 de mayo del 2025.

2. Así, y con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **7476** en relación con la claridad y soporte del capítulo reivindicatorio, suficiencia en la descripción y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

3.1 MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

El solicitante desea presentar un capítulo reivindicatorio modificado, cuyas modificaciones se resumen de la siguiente manera:

- Se eliminaron las reivindicaciones **2 a 5, 24 y 25** del capítulo reivindicatorio.
- En la **reivindicación 1 modificada** (actualmente reivindicación 1) se añadió el CDR1 de cadena pesada, CDR2 de cadena ligera y los antígenos expresados en la superficie de la célula objetivo que cuentan con soporte en las reivindicaciones 2, 3 y 25 actualmente presentadas.

- En las **reivindicaciones 1, 15 y 22 modificadas** (actualmente reivindicaciones 1, 19 y 28) se eliminó la referencia a porcentajes de identidad.
- En la **reivindicación 6 modificada** (actualmente reivindicación 10) se sustituyó la frase "*un fragmento de cadena ligera completo*" por "*un fragmento funcional de cadena ligera completo*".
- En el capítulo reivindicatorio se sustituyó la expresión "*que comprende o que consiste en*" por "*que comprende*".
- En las **reivindicaciones 6 a 8, 10, 16 a 18, 26 y 27 modificadas** (actualmente reivindicaciones 10 a 12, 14, 20 a 22, 32 y 33) la expresión "*extremo N*" fue sustituida por "*extremo N-terminal*", la expresión "*extremo C*" fue sustituida por "*extremo C-terminal*" y la expresión "*al término C*" fue sustituida por "*al extremo C-terminal*".

Así pues, el capítulo reivindicatorio modificado se encuentra conformado por **31 reivindicaciones**, que son claras, concisas y presentan soporte en la descripción.

3.2 OBJECIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

- *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.*

Por favor note que, la reivindicación 1 modificada ahora define los seis CDRs correspondiente al sitio de unión del compuesto radiomarcado, y también indica

los antígenos asociados a tumores, los cuales son el objetivo de los anticuerpos reclamados. Por lo tanto, ahora define todas las características técnicas esenciales del conjunto de anticuerpos.

Sin embargo, manifiesto mi desacuerdo con el examinador que se deban incluir las secuencias de los dominios V_H y V_L de los anticuerpos que se unen a la célula tumoral, esto debido a que las características anteriores son esenciales y suficientes para describir la invención. Según la *guía para examen de patente de invención y modelo de utilidad* define que:

"Las características técnicas esenciales son:

- las que definen la invención,
- las que la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica, y
- las que constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención."

En ese sentido, también traigo a acotación cual es el problema técnico que busca resolver esta solicitud, que es: *"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."*

Por lo anterior, conociendo los antígenos a los cuales está dirigido este conjunto de anticuerpos la persona versada en la materia tendría la posibilidad de replicar la invención al poder crear un anticuerpo que se une a dichos antígenos, además sabría que está dirigida a células cancerígenas específicas, porque son las habilidades y conocimientos que tendría dicha persona.

Asimismo, conociendo las secuencias de CDRs para la unión al compuesto radiomarcado, y el compuesto radiomarcado, que en este caso es ^{212}Pb -DOTAM, la persona versada en la materia sabría que CDRs usar para dirigir el radiocompuesto ^{212}Pb -DOTAM a células cancerígenas, y de esta manera evitar el uso de agentes de eliminación o de bloqueo, logrando por un lado resolver el problema técnico, lograr replicar esta invención y diferenciarla del estado del arte.

Finalmente, me permito destacar que la invención aquí reclamada es el sitio de unión formado para un compuesto radiomarcado específico, que en este caso es Pb-DOTAM, por lo cual, teniendo en cuenta esto, la reivindicación 1 divulga toda la información necesaria para lograr obtener dicha invención y solucionar el problema técnico planteado. En ese sentido, solicito amablemente que la objeción sea reconsiderada.

- *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 CDRL2 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 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.

Primero, por favor note que se eliminaron los porcentajes de identidad de esta reivindicación, y que además el CDR-H1 de cadena pesada, el CDR-L2 de cadena ligera y los antígenos a los cuales están dirigidos este conjunto de anticuerpos ha sido definido, de esta manera siguiendo la sugerencia realizada por el examinador al final de esta objeción. Por esta razón, la objeción ha sido superada.

- *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.*

Por favor note que, las reivindicaciones 2 y 3 ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio modificado.

- *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.*

Respecto a estas objeciones, por favor note que los porcentajes de identidad fueron eliminados del capítulo reivindicatorio, y ahora las reivindicaciones 19 y 28 reclaman secuencias de aminoácidos específicas. Por lo tanto, la objeción ha sido superada.

- *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 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".*

Dado lo anterior, por favor considere que la expresión "un fragmento de cadena ligera completo" ha sido sustituido por "fragmento funcional de cadena ligera

completo” como ha sido sugerido por el examinador. Por lo cual, la objeción ha sido superada.

- *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.*

Por favor note que, las expresiones "comprende o consiste" y "comprende o que consiste" fue sustituido por "comprende". Por esta razón, la objeción se da por superada.

- *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.*

Por favor note que, la expresión "extremo N" fue sustituida por "extremo N-terminal", la expresión "extremo C" fue sustituida por "extremo C-terminal" y la expresión "al término C" fue sustituida por "al extremo C-terminal", como fue sugerido por el examinador; por lo tanto, la objeción se da por superada.

4. DESCRIPCIÓN

El examinador alega que la descripción no divulga la invención de forma suficientemente clara y completa para que una persona con formación en la materia pueda ejecutarla. Esto se debe a que se reclama un conjunto de anticuerpos, de los cuales no se definen los dominios VH y VL, el antígeno de la célula objetivo, ni los 6 CDRs involucrados en la unión al compuesto radiomarcado.

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, las 6 CDRs de

los anticuerpos involucradas en la unión al compuesto radiomarcado y los antígenos a los cuales está dirigido el conjunto de anticuerpos.

A pesar de lo anterior, como se mencionó previamente en este memorial las características reclamadas en la reivindicación 1, son **suficientes** para resolver el problema técnico planteado, definir la invención, y lograr diferenciarse del estado del arte previo, porque son las características técnicas esenciales.

Además, la *guía para examen de patente de invención y modelo de utilidad* menciona que *"Si bien la reivindicación independiente debe especificar todas las características esenciales necesarias para definir la invención, no es necesario que mencione las características que estén implícitas."* Donde en este caso al definir los antígenos a los que se unen el conjunto de anticuerpos, las secuencias de los dominios V_H y V_L no es necesario divulgarlos, ya que están implícitos al poder unirse a estos antígenos.

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

5. NIVEL INVENTIVO

De acuerdo con el examinador, la solicitud no es inventiva a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** (WO2017087789), **D2** (WO2019122350) y **D3** (Yazaki P. J. et al., Protein Engineering, Design & Selection).

El documento D1 es considerado como el estado del arte más cercano ya que divulga un sistema de dos componentes para tratar una infección caracterizada por la presencia de células no deseadas que comprende un sistema de dos componentes, donde se destaca que en algunas realizaciones se mencionan construcciones preescindidas complementarias en el sistema de dos componentes mediante un scFv dirigido. Lo anterior se evidencia en las construcciones 6246 y 6247, las cuales comprenden un scFv anti-EPCAM y un dominio anti-CD3E. El constructo 6246 comprende un dominio V_H anti-CD3E y el constructo 6247 comprende un dominio V_L anti-CD3E.

El examinador señala que la diferencia entre la invención y D1 es que el sitio de unión formado por el primer anticuerpo que tiene el dominio V_H y el segundo anticuerpo que tiene el dominio V_L , está dirigido a un compuesto radio marcado que en este caso es Pb-DOTAM.

Sin embargo, el examinador considera que al no estar definidas todas las características técnicas esenciales del anticuerpo no se les puede asociar las ventajas técnicas mostradas tanto en la descripción como en la primera respuesta del 4 de abril del 2025. Por lo tanto, el problema técnico a resolver es brindar anticuerpos alternativos a los del documento D1.

Por lo anterior, el examinador considera que esta diferencia está divulgada en el documento D2, ya que este se refiere a una composición que comprende al menos dos hemicuerpos complementarios cada uno presenta una fracción diana diferente que se une a un antígeno de superficie celular distinto, y un fragmento diferente de un dominio funcional. Adicionalmente, D2 menciona la posibilidad de formar un dominio funcional para una etiqueta detectable como un isótopo, una enzima, entre otros.

En vista de lo anterior, el examinador considera que la persona versada en la materia estaría motivada de incluir el conjunto de anticuerpos con un dominio de unión a un compuesto radio marcado de D2 en el sistema de D1, obteniendo de esta manera la invención reclamada por esta solicitud. Por lo tanto, no es inventiva.

Adicionalmente, el examinador considera que la diferencia entre D1 y la solicitud en trámite también es propuesta por el documento D3 que se refiere a diferentes formatos de anticuerpos antitumorales biespecíficos para radioterapia dirigida, donde dichos anticuerpos están basados en el anticuerpo humanizado hT84.66-M5A y el scFv anti-DOTA C8.2.5, además también usan el mAb humanizado IgG1 anti-CEA para mantener la solubilidad, afinidad y niveles de expresión, asimismo los anticuerpos fueron radiomarcados con ^{111}In y ^{125}I .

Respecto a lo anterior, el examinador afirma que la persona versada en la materia estaría motivada en añadir los anticuerpos biespecíficos antitumorales que comprenden un sitio de unión para un compuesto radiomarcado de D3 en el sistema de D1, para así llegar a la invención de esta solicitud. Por lo tanto, es obvia.

Respecto a la objeción de nivel inventivo, **me permito manifestar mi desacuerdo con el examinador sobre la obviedad de la invención a partir de las enseñanzas de D1, D2 o D3 ya sea solos o en combinación.** Lo cual se desarrolla a continuación:

Primero, la reivindicación 1 modificada del capítulo reivindicatorio modificado presenta todas las características técnicas esenciales de la invención, ya que se define:

- a qué antígenos se unen el conjunto de anticuerpos.
- los seis CDRs que forman el sitio de unión al compuesto radiomarcado, y
- el compuesto radio marcado al que se une dicho sitio de unión.

Por lo cual, las ventajas técnicas y diferencias que no se obtienen de manera obvia a partir del estado de la técnica aplica a todos los anticuerpos reivindicados por esta solicitud.

Ventajas técnicas de la invención respecto a D1

El documento D1 no enseña ni sugiere la formación de un sitio de unión para un compuesto radiomarcado a partir de un conjunto de anticuerpos. Esto se debe a que D1 presenta un acercamiento completamente diferente para el tratamiento del cáncer, ya que la solución planteada por este documento es la atracción de células T, mientras que la invención de esta solicitud se refiere a radioinmunoterapia dirigida.

En ese sentido, se debe destacar que en la radio inmunoterapia dirigida es crucial evitar la formación de un complejo entre el anticuerpo y el compuesto radiomarcado en la sangre, dado que ese complejo tendría una vida media más larga en sangre, comparada con el compuesto radiomarcado por sí solo. Por lo cual, los métodos de radioinmunoterapia predirigida suelen usar un agente de bloqueo o eliminación, el cual se administra entre el paso de administrar el anticuerpo y administrar el compuesto radiomarcado.

El propósito de dicho agente es eliminar el anticuerpo de la sangre o bloquear el sitio de unión al compuesto radiomarcado de los anticuerpos que se encuentran circulando en el organismo. Sin embargo, el momento y la cantidad a administrar del agente de bloqueo o eliminación es una tarea que requiere de mucha atención, puesto que hacerlo en una cantidad excesiva o en un momento inoportuno afecta la efectividad del tratamiento, lo cual hace más compleja la radioinmunoterapia predirigida.

En contraste, la invención de esta solicitud logra superar este problema formando el sitio de unión del compuesto radiomarcado *in situ*, cuando el primer y segundo anticuerpo se unen a la célula objetivo; además, el sitio de unión no es estable cuando los anticuerpos se encuentran circulando en la sangre. De esta manera, se evita el problema de que el compuesto radiomarcado esté circulando y los efectos secundarios asociados a esta desventaja, y lo anterior sin necesidad de usar un agente de bloqueo o eliminación.

Además, dado que la presente invención no requiere del agente de eliminación o bloqueo, esto lleva a un tratamiento que es de dos pasos que consta de i) administración del anticuerpo y luego ii) administración del compuesto radiomarcado, y esto manteniendo una alta y específica acumulación de radiación en el tumor. Lo anterior se observa en el ejemplo 6b de la descripción, donde se estudió la distribución de ^{212}Pb -DOTAM predirigido en ratones (página 209 de la descripción), y en el ejemplo 6d, en donde se comparó la eficacia terapéutica después de tres ciclos de radioinmunoterapia predirigida (página 218 de la descripción).

Por lo anteriormente mencionado, el formato particular de la invención y la forma de generar el sitio de unión al compuesto radiomarcado para la

radioinmunoterapia dirigida, no es sugerida ni enseñada por el estado del arte previo citado, y menos las ventajas que están asociadas a este tratamiento; por lo cual, la persona versada en la materia no estaría motivada a llegar a esta invención de manera obvia a partir del arte previo.

Respecto a los documentos D2 y D3

Adicionalmente, el documento D2 se refiere a una composición que consta de dos hemicuerpos de forma general que unen a un antígeno en la superficie de una célula. Al combinar las enseñanzas de D2 y D1 el producto obtenido sería un sistema de dos hemicuerpos que se unen a un antígeno expresado en la superficie de la célula. Donde se observa que faltan varias características como de esta invención como el uso de dos anticuerpos para la formación de un sitio de unión a un compuesto radiomarcado donde dicho compuesto radiomarcado es ^{212}Pb -DOTAM.

En ese sentido, a pesar de estar relacionado con el tratamiento del cáncer tampoco enseña o sugiere un tratamiento de radioinmunoterapia dirigida donde no se usa un agente de eliminación o bloqueo, y asimismo menciona de forma general el uso de un compuesto radiomarcado. Por lo tanto, aún si tomara los anticuerpos propuestos por D2 y se juntaran con el sistema de D1, no se obtendría la invención propuesta por esta solicitud. Por el contrario, se llegaría a un sistema de hemicuerpos, que requerirían de un agente de eliminación o de bloqueo.

Respecto al documento D3, el producto de esta invención presenta un anticuerpo que tiene un fragmento de unión a un compuesto radio marcado con ^{125}I , por este motivo el producto obtenido al combinar D1 y D3, sería un sistema de dos anticuerpos que sin la necesidad de unirse a la célula objetivo presentan un sitio de unión al compuesto radiomarcado. Por lo cual, no se llegaría a la invención de esta solicitud porque el sitio de unión solo se forma al unirse los dos anticuerpos a la célula cancerígena, no en cualquier momento como sucedería con el producto de D1 y D3 combinados.

En conexión con lo anterior, D3 tampoco enseña o sugiere un tratamiento que comprenda dos pasos como lo es el caso de la radioinmunoterapia dirigida de la solicitud en trámite, a pesar de que se usa un radioisótopo, ese tampoco es el mismo usado en esta solicitud, y adicionalmente en la divulgación del documento D3 se muestra el uso de un agente de eliminación o bloqueo que corresponde con ^{89}Y -DOTA-Bz-Dextran. Ni tampoco divulga el uso de dos anticuerpos para la formación del sitio de unión al compuesto radiomarcado.

Por lo tanto, la invención que se obtendría al mezclar las enseñanzas de D1 y D3, no podrían proporcionar la invención descrita por esta solicitud, porque se obtendría un sistema de anticuerpos que se pueden unir a un compuesto

radiomarcado sin la necesidad de unirse a la célula objetivo, requiriendo de un agente de bloqueo o de eliminación. Donde sería completamente diferente a la invención divulgada por esta solicitud, demostrando que no sería obvio llegar a esta a partir del arte previo citado.

Por tal motivo, la invención reivindicada por esta solicitud requiere de realizar una actividad inventiva porque los documentos D2 y D3, en combinación con D1 no lograrían proporcionar un conjunto de anticuerpos que forman un sitio de unión compuestos radiomarcado y que no requiere de un agente de eliminación o de bloqueo. Por lo tanto, la invención no es obvia a partir del estado del arte previo y requiere de una actividad inventiva para lograr crearla.

Ventajas técnicas adicionales

Aunque ya se estableció que el conjunto de anticuerpos dirigido a células cancerígenas, que forman un sitio de unión para un compuesto radiomarcado para radioinmunoterapia dirigida es inventiva a la luz del estado del arte previo por los argumentos descritos previamente en este memorial. Me permito manifestar que este conjunto de anticuerpo presenta otras ventajas técnicas adicionales que no son sugeridas ni previstas por el estado de la técnica.

En ese sentido, en la descripción de esta solicitud, específicamente en las páginas 172 y 181, se muestra como el sitio de unión formado por el conjunto de anticuerpos pueden unirse tanto a Bi-DOTAM como a Pb-DOTAM con una afinidad similar. Esto permite que ^{212}Pb pueda usarse como un "*generador in vivo*" del ^{212}Bi , esto se debe a que ^{212}Pb durante el tratamiento presenta un decaimiento radioactivo a ^{212}Bi , por lo cual ambos compuestos radiomarcados actúan en el tratamiento. Lo cual es una ventaja técnica inesperada e impredecible de la invención.

Adicionalmente, los anticuerpos tienen una baja capacidad de unirse a otros quelatos como Cu-DOTAM y Zn-DOTAM, lo cual también es útil ya que permite un "*paso de enfriamiento*" en la preparación del compuesto radiomarcado, porque después del radiomarcaje queda un exceso de DOTAM sin acomplejar en la solución, el cual se puede acomplejar con iones naturales presentes en la solución como Ca^{+2} , reduciendo la efectividad del tratamiento terapéutico.

Sin embargo, este problema se puede evitar con los anticuerpos de esta invención, ya que presentan baja capacidad de unión con los compuestos radiomarcados Cu-DOTAM y Zn-DOTAM. Por lo tanto, antes de la administración de Pb-DOTAM, el exceso de DOTAM puede ser acomplejado con Zn o Cu, y el sitio de unión formado por los anticuerpos seguirá teniendo una preferencia superior por los compuestos radiomarcados Pb-DOTAM y Bi-DOTAM sobre Cu-DOTAM y Zn-DOTAM. Esta ventaja técnica surge a partir de la estructura del anticuerpo definida en la reivindicación independiente 1.

Finalmente, a partir de las diferencias, y las ventajas técnicas sorprendentes e inesperadas derivadas de estas diferencias, y considerando que la reivindicación 1 modificada define todas las características técnicas esenciales de la invención. La persona versada en la materia no estaría motivada ni podría llegar al objeto de la invención de esta solicitud a partir de las enseñanzas de D1, D2 o D3 por si solos o en combinación. Por este motivo, la invención de esta solicitud no es obvia e implica una actividad inventiva.

En conexión con lo anterior, se cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión Andina 486. Y solicito amablemente que se retire esta objeción de novedad a luz de lo anteriormente expuesto.

6. CONCLUSIÓN

Para concluir, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado es completamente claro y conciso, y su materia tiene nivel inventivo sobre el estado de la técnica citado por el examinador. En consecuencia, esta solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad según la Decisión Andina 486, por lo que solicito amablemente la concesión de la patente para esta solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de la página 231 a 242 que corresponde al capítulo reivindicatorio modificado mencionado en el numeral 3.1. del presente memorial, constituido por 31 reivindicaciones.

8. Adicional a esto, me permito informar que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se realizó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

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

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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