

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7296 de 18 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

Señor
APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN A CD3 QUE COMPRENDEN SUSTITUCIONES EN LAS REGIONES MARCO QUE INCREMENTAN LA ESTABILIDAD TÉRMICA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/052942

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 21 de septiembre de 2016.

PRIORIDAD: US 62/221,190 21 de septiembre de 2015.

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 10 de junio de 2020, bajo el número NC2018/0004094 por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 34 del radicado N° NC2018/0004094 del 10 de junio de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener moléculas de unión a CD3 que tengan mejor estabilidad térmica con un perfil de fabricación favorable y menores efectos secundarios.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona moléculas que se unen específicamente a CD3, que pueden tener al menos un dominio de unión a CD3 humanizado, en donde el agente terapéutico proteico que se une a CD3 puede ser un agente terapéutico proteico multiespecífico que puede unirse tanto a un antígeno tumoral como a subunidades de CD3 del complejo receptor de linfocitos T de los linfocitos T para inducir la citotoxicidad, activación y proliferación de linfocitos T dependiente del objetivo.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

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



Oficio N° 7296 de 18 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0004094 del 10 de junio de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN A CD3 QUE COMPRENDEN SUSTITUCIONES EN LAS REGIONES MARCO QUE INCREMENTAN LA ESTABILIDAD TÉRMICA”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 12 no es clara ya que se refiere a un formato de la región scFv que comprende un enlazador mediante la expresión: *“comprende un enlazador entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena pesada de dicho scFv”* que refiere de manera incorrecta la estructura, toda vez que se identifica que el enlazador debe conectar una región variable de cadena pesada con una región variable de cadena ligera para formar la estructura del scFv. Se sugiere al solicitante corregir la expresión señalada de manera que se refiera adecuadamente la estructura de la molécula descrita.
- La reivindicación 27 no es clara ya que reclama una célula hospedadora que no se refiere como una línea celular. Se sugiere al solicitante encabezar adecuadamente el objeto reclamado en el preámbulo de la reivindicación.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de septiembre de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20140099318	“CD3-Binding Molecules Capable of Binding to Human and Non-Human CD3”	10 de abril de 2014
D3	WO2013158856	“Cd3 binding polypeptides”	24 de octubre de 2013

El documento D1¹ divulga moléculas capaces de unirse a CD3 humano y a CD3 no-humano y de presentar reactividad cruzada con CD3 de un mamífero no humano como por ejemplo de un mono *Cynomologus* (Pág. 1, Resumen).

El documento D3² divulga proteínas terapéuticas monoespecíficas o multiespecíficas que se une o interactúan con CD3 que incluyen: anticuerpos, fragmentos de unión al antígeno, scFvs, Fabs, di-scFvs, anticuerpos de dominio simple y polipéptidos que comprenden anticuerpos o fragmentos de anticuerpo (Pág. 1, Párr. [002]).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 15 consiste en: *“Un polipéptido de unión a CD3 que comprende, en el orden de extremo amino a extremo carboxilo, (i) el segundo dominio de unión, (ii) una*

¹<https://patents.google.com/patent/US20140099318A1/en?q=US20140099318>

²<https://patents.google.com/patent/WO2013158856A2/>

Oficio N° 7296 de 18 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

región bisagra, (iii) una región constante de inmunoglobina, (iv) un enlazador de extremo carboxilo, y (v) el dominio de unión a CD3 (...)” (Radicado N° NC2018/0004094 del 10 de junio de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Un polipéptido de unión a CD3 que comprende, en el orden de extremo amino a extremo carboxilo	Una molécula que comprende un fragmento de unión de un anticuerpo específico para CD3 que es un diacuerpo de dos cadenas polipeptídicas (Pág. 83, Reiv. 6)	Una proteína de unión a CD3 multiespecífica de una o más cadenas polipeptídicas de acuerdo con la formula VD1-(X1) n-VD2-C-(X2) que comprende: (Pág. 24 Párr. [00119])
(i) el segundo dominio de unión,	Una primera cadena que comprende un dominio (B) que corresponde a un dominio variable de cadena pesada VH2 y una segunda cadena que comprende un dominio (D) variable de cadena ligera (VL2) que forma un sitio de unión a un segundo epítipo (Pág. 83, Reiv. 6)	Un dominio de unión VD2 con una segunda cadena comprende CH2-CH3-VL1-VH2 (Pág.25, Párr. [00120])
(ii) una región bisagra, (iv) un enlazador de extremo carboxilo,	Un dominio C y un dominio F que se asocian covalentemente (Pág. 83, Reiv. 6)	En donde X1 es un enlazador (Pág. 24 Párr. [00119])
(iii) una región constante de inmunoglobina que comprende un dominio humano CH2 de IgG1 que comprende las sustituciones L234A, L235A, G237A y K322A, y	No se menciona	En donde X2 representa una región Fc (Pág. 24 Párr. [00119]) que en ciertas realizaciones puede comprender las sustituciones por alanina (A) en las posiciones L234, L235, G237 y K322 (Pág. 42, Párr. [00175])
(v) el dominio de unión a CD3 que comprende: (a) una LCDR1 SEQ ID NO:94, una LCDR2 SEQ ID NO:95 y una LCDR3 SEQ ID NO:96, y una HCDR1 SEQ ID NO:91, una HCDR2 SEQ ID NO:92 y una HCDR3 SEQ ID NO:93; o (b) una LCDR1 SEQ ID NO:202, una LCDR2 SEQ ID NO:203 y una LCDR3 SEQ ID NO:204, y una HCDR1 SEQ ID NO:199, una HCDR2 SEQ ID NO:200 y una HCDR3 SEQ ID NO:201	En donde la primera cadena comprende un dominio (A) que comprende una VL seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:10 o SEQ ID NO: 12 y una segunda cadena que comprende un dominio (D) que comprende una VH SEQ ID NO: 14 en donde dichos dominios (A) y (E) se asocian para formar un sitio de unión específico para CD3 (Págs. 82 y 83, Reivs. 1 y 6)	Y un dominio de unión VD1 con una primera cadena comprende un VH1-VL2 que corresponde a un dominio de unión anti-CD3 (Pág. 25, Párr. [00120])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque divulga, una molécula que comprende un fragmento de unión de un anticuerpo específico para CD3 que es un diacuerpo de dos cadenas polipeptídicas con una primera cadena que comprende un dominio (B) que corresponde a un dominio variable de cadena pesada VH2 y una segunda cadena que comprende un dominio (D) variable de cadena ligera (VL2) que forma un sitio de unión a un segundo epítipo, un dominio C y un dominio F que se asocian covalentemente y, una primera cadena comprende un dominio (A) que comprende una VL seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:10 o SEQ ID NO: 12 y una segunda cadena que comprende un dominio (D) que comprende una VH SEQ ID NO: 14 en donde dichos dominios (A) y (E) se asocian para formar un sitio de unión específico para CD3 (Págs. 82 y 83, Reivs. 1 y

Oficio N° 7296 de 18 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

6). En donde la SEQ ID NO: 10 y 12 del documento D1 contiene los CDR's SEQ ID NO: 94, 96, 201, 202 y 204 de la solicitud como se evidencia en la Figura 1, así mismo, la SEQ ID NO: 14 del documento D1 contiene los CDR's SEQ ID NO: 91-93, 199, 200 y comprende un residuo Y en posición 27 como se evidencia en la Figura 2.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_96	-----	0
SEQ_ID_NO_201	-----	0
SEQ_ID_NO_204	-----	0
SEQ_ID_NO_94	-----SASSSVSYMN-----	10
SEQ_ID_NO_202	-----ASSSVSY-----	7
US20140099318_10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRLIYDSSKLASGVPSR	60
SEQ_ID_NO_95	-----DSSKLAS-----	7
SEQ_ID_NO_203	-----DSS-----	3
US20140099318_12	DVVMTQSPAISAFPGKEKVTITCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSR	60
SEQ_ID_NO_96	-----QQWSRNPPT-----	9
SEQ_ID_NO_201	-----QQWSRNPPT-----	9
SEQ_ID_NO_204	-----QQWSRNPPT-----	9
SEQ_ID_NO_94	-----	10
SEQ_ID_NO_202	-----	7
US20140099318_10	FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIK	106
SEQ_ID_NO_95	-----	7
SEQ_ID_NO_203	-----	3
US20140099318_12	FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIK	106

Figura 1: Alineamiento entre las SEQ ID NO: 94-96 y 201-203 de la solicitud y las SEQ ID NO: 88 y 89 del documento D1, en donde se evidencia que los CDR's de la solicitud están contenidos en las regiones variables de cadena pesada del documento D1 con un 100% de identidad (ver negrilla subrayado).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_92	-----YINPSSAYTNY	11
SEQ_ID_NO_200	-----INPSSAYT--	8
SEQ_ID_NO_199	-----GTTFTRST-----	8
SEQ_ID_NO_93	-----	0
SEQ_ID_NO_91	-----RSTMH-----	5
US20140099318_14	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGTTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNY	60
SEQ_ID_NO_92	NQKFK-----	16
SEQ_ID_NO_200	-----	8
SEQ_ID_NO_199	-----	8
SEQ_ID_NO_93	-----QVHYDNGFPY-----	11
SEQ_ID_NO_91	-----	5
US20140099318_14	NQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASPQVHYDNGFPYWGGTLTVTS	120
SEQ_ID_NO_92	- 16	
SEQ_ID_NO_200	- 8	
SEQ_ID_NO_199	- 8	
SEQ_ID_NO_93	- 11	
SEQ_ID_NO_91	- 5	
US20140099318_14	S 121	

Figura 2: Alineamiento entre las SEQ ID NO: 91-93, 199 y 200 de la solicitud y la SEQ ID NO: 14 del documento D1, en donde se evidencia que los CDR's de la solicitud están contenidos en las regiones variables de cadena pesada del documento D1 con un 100% de identidad (ver negrilla subrayado).

Oficio N° 7296 de 18 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 15 y la molécula divulgada en el documento D1 consiste en que el polipéptido de la solicitud comprende una región constante de inmunoglobina que comprende un dominio humano CH2 de IgG1 que comprende las sustituciones L234A, L235A, G237A y K322A.

El efecto que se logra al incluir dichas sustituciones es potenciar la actividad inmunológica ADCC, ADCP, CDC, fijación al complemento y/o unión al receptor Fc (Pág. 89, Párr. [00165]); no obstante, es importante mencionar que no se evidencian pruebas técnicas de moléculas biespecíficas anti-CD3 con las señaladas mutaciones en la solicitud (Págs. 119-137, Ejs. 1 y 2).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la molécula biespecífica conocida en D1 con el fin de potenciar la actividad efectora?

Sin embargo, una proteína de unión a CD3 multiespecífica de una o más cadenas polipeptídicas de acuerdo con la formula VD1-(X1) n-VD2-C-(X2) en donde X1 es un enlazador y, X2 representa una región Fc (Pág. 24 Párr. [00119]) que en ciertas realizaciones puede comprender las sustituciones por alanina (A) en las posiciones L234, L235, G237 y K322 (Pág. 42, Párr. [00175]), ya había sido divulgada en el documento D3 que menciona que, la proteína puede comprender: un dominio de unión a un antígeno tumoral VD2 con una segunda cadena que comprende la formula CH2-CH3-VL1-VH2 y, un dominio de unión VD1 con una primera cadena comprende un VH1-VL2 que corresponde a un dominio de unión anti-CD3 (Pág. 25, Párr. [00120]). Así mismo, señala que las mutaciones L234A, L235A, G237A, E318A, K320A y K322A son conocidas en el estado del arte por incrementar la actividad inmunológica tal como la actividad ADCC, ADCP, CDC, fijación al complemento y/o unión al receptor Fc (Pág. 44, Párr. [00183]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una región Fc modificada como la del documento D3, en una molécula de diacuerpo anti-CD3 como la divulgada en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona un análisis para determinar el efecto sobre la variación de residuos en las regiones marco de los anticuerpos anti-CD3 (Pág. 33, Ej. 5, Párr. [0292]) en donde la variante humanizada exhibe una unión tanto a CD3 humano soluble como a CD3 de mono *cynomologus* soluble (Pág. 36, Ej. 6, Párr. [0325]) y menciona que la molécula de unión a CD3 es un diacuerpo capaz de unirse inmunoespecíficamente a CD3 y a un segundo antígeno expresado en un tumor cancerígeno (Pág. 83, Reiv. 12). También se mencionan: una composición farmacéutica que comprende una molécula de unión a CD3 y portadores farmacéuticamente aceptables de tipo excipientes y diluyentes (Pág. 83, Reiv. 15), las moléculas de ADNc que codifican los anticuerpos anti-CD3 (Pág. 12, Párr. [0109]), los vectores que contienen los polinucleótidos de interés introducidos en células huésped (Pág. 12, Párr. [0110]) y los métodos para producir los anticuerpos (Pág. 8, Párr. [0090]).

Las reivindicaciones 16 a 34 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al polipéptido de la reivindicación 15, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.



Oficio N° 7296 de 18 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20140099318	15 a 34	Nivel Inventivo
D3	WO2013158856	15 a 34	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones de claridad

El solicitante señala que: “(...) La Examinadora afirma que la reivindicación 32 no es clara ya que se refiere a una célula huésped que no se encuentra definida en términos de una línea celular. (...)”

En respuesta a la presente objeción, se ha incluido las posibles líneas celulares para la célula hospedadora de acuerdo a lo que se dispone en el párrafo [00184] de la descripción (Págs. 100 y 101).”

Se aclara que, si bien el solicitante ha modificado la señalada reivindicación, no se ha corregido el preámbulo de la reivindicación para señalar que la célula huésped corresponde a una línea celular, por lo anterior, la objeción se mantiene para la actual reivindicación 27.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo.

El solicitante argumenta que: “(...) Frente a esto, se evidencia que el nivel inventivo es afectado siempre y cuando el invento se obtenga de manera obvia a partir de documentos del estado de la técnica, por lo cual, los documentos D1 y D2 citados por la Examinadora, no son pertinentes para desvirtuar el nivel inventivo la presente solicitud, dado que no llevan evidentemente hacia la solución propuesta por la invención como se explicará a continuación.

Para empezar, la solicitante hace énfasis en que tanto el dominio de unión a CD3 de la presente solicitud como el documento US20140099318 se derivaron del anticuerpo CRIS murino anti-CD3. La razón por la que en ambos documentos se comparten CDR idénticos con CRIS7, es porque los CDRs no se modificaron como parte del proceso de humanización. Sin embargo, la solicitante considera que el documento D2 no comprende información que se considere relevante para obtener de manera evidente lo descrito en la presente solicitud.

A pesar de que D2 divulgue que la estabilidad térmica de las proteínas de tipo Ig está respaldada predominantemente por los residuos del núcleo hidrófobos, que también se cree que juegan un papel importante en el plegamiento de tipo Ig, dicho documento no hace mención alguna de las sustituciones específicas a las que hace referencia la invención, como lo son el caso de las sustituciones A16S, S98R, A9P y T30S en la región variable de cadena pesada, y sustituciones F70Y, S10T, I21M, L46W, E69D and E80D en la región variable de cadena ligera.

Los inventores de la presente solicitud identificaron mutaciones clave para mejorar la termoestabilidad del dominio de unión humanizado. Se puede afirmar, por lo tanto, que no hay ningún indicio en los documentos D1 o D2 que apunte a una persona normalmente

Oficio N° 7296 de 18 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

versada en la técnica a saber de manera evidente u obvia, exactamente qué mutaciones podrían aumentar la termoestabilidad sin comprometer la unión y/o actividad de la molécula. (...)”

Se aclara que, los argumentos señalados por el solicitante con relación a la identificación de mutaciones clave que confieren termo estabilidad al dominio de unión, son válidos para las reivindicaciones 1 a 14; sin embargo, el capítulo reivindicatorio presenta una reivindicación independiente 15 que se refiere a un anticuerpo biespecífico anti-CD3 caracterizado mediante dos opciones de seis secuencias de aminoácidos para sus CDR's de unión a CD3 y mediante un conjunto de cuatro mutaciones específicas para la región Fc, dicha molécula no refieren y, por lo tanto, no comprende las sustituciones en las regiones marco de las regiones variables de cadena ligera y pesada que están asociadas al efecto en la termoestabilidad.

Como se mencionó en el nivel inventivo, el documento D1 ya se refiere a una molécula de anticuerpo biespecífico de tipo diacuerpo que presenta un dominio de unión a CD3 y comprende las SEQ ID NO: 10, 12 y 14, la cuales contienen con un 100% de identidad los CDR's SEQ ID NO: 91 a 204 de la solicitud como se evidencia en las Figuras 1 y 2.

De acuerdo a lo anterior, se identifica que la diferencia entre la solicitud y el documento D1 consiste en la presencia de una región Fc con las mutaciones L234A, L235A, G237A y K322A, sin embargo, la solicitud no presenta pruebas técnicas para la molécula de anticuerpo biespecífico con la señalada región Fc, únicamente refiere que: *“En determinadas modalidades, un dominio CH2 alterado es un dominio CH2 de IgG1 humana alterado con mutaciones conocidas en la técnica que potencian actividades inmunológicas tales como ADCC, ADCP, CDC, fijación del complemento, unión al receptor de Fc o cualquier combinación de estos. (Pág. 89, Pág. [00165]).”*

No obstante, el documento D3 ya refiere una proteína de unión a CD3 multiespecífica de una o más cadenas polipeptídicas, de acuerdo con la fórmula: VD1-(X1) n-VD2-C-(X2) en donde X1 es un enlazador y, X2 representa una región Fc (Pág. 24 Párr. [00119]) la cual, en ciertas realizaciones puede comprender las sustituciones por alanina (A) en las posiciones L234, L235, G237 y K322 (Pág. 42, Párr. [00175]); y señala que, las mutaciones L234A, L235A, G237A, E318A, K320A y K322A son conocidas en el estado del arte por incrementar la actividad inmunológica tal como, la actividad ADCC, ADCP, CDC, fijación al complemento y/o unión al receptor Fc (Pág. 44, Párr. [00183]). Por lo que, el objeto de la actual reivindicación 15 y sus dependientes carece de nivel inventivo a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D3.

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.



Oficio N° **7296** de **18 de junio de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 7296 de 18 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.			Examen de patentabilidad							
NC2018/0004094			1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.			Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/052942			21 de septiembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad			Presentación		
21 de septiembre de 2015					X					
Solicitante										
APTEVO RESEARCH AND DEVELOPMENT LLC										
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:										
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA			
Reivindicaciones objeto de búsqueda		1 a 34	
Palabras clave utilizadas		CD3 ANTIBODIES, DRA222, CRIS7	
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda		CIP:	A61K 31/496, A61K 39/395, C07K 16/30, C07K 16/40

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	CO 11161641	24/11/2011	-	-	A
	CO 13297917	20/12/2013	-	-	
	CO NC2018/0008722	21/08/2018	-	-	
	CO NC2019/0009685	18/06/2016	-	-	
	CO NC2019/0007823	19/07/2019	-	-	
	CO NC2019/0003706	12/04/2019	-	-	
	CO NC2019/0001363	26/07/2017	-	-	
ISA EPO	WO2012162067	29/11/2019	-	-	A
	WO2011090762	28/07/2011	-	-	
	WO2016094873	1670672016	-	-	
	US2014088295	27/03/2014	-	-	
	WO2013158856	24710/2013	-	-	
	WO2016014974	28/01/2016	-	-	
	Anasetti C.	01/12/1990	-	-	
STN	US 20140161800	12/06/2014	SEQ ID 91-96 y 199 a 201	107-1A4_2_1 DRA222	A
	US 20130129723	23/05/2013		SEQID: 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340	
	US 20110217302	08/09/2011		SEQID: 224, 226, 228, 230, 247, 249, 251, 253, 255, 257,	
	WO 2014151438	25/09/2014		Cris-7 single-chain	
	WO 2014143807	18/09/2014		CAS 105- CAS112	
	WO 2013158856	24/10/2013		SEQID: 239, 240, 243, 245, 251,	

Oficio N° 7296 de 18 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004094

	WO 2012145714	26/10/2012		DRA222		
	WO 2011090762	28/07/2011		SEQID: 786		
	US 20130189261	25/07/2013		SEQ ID NO: 226, 228, 230, 247, 249, 251, 253, 255, 257,		
	WO 2007042261	19/04/2007		SEQ ID No. 16, 14,		
PatentLens	US 2014/0099318 (WO 2012/162067)	09/04/2014	15 a 34 SEQ ID NO: 86, 88 y 89.	SEQ ID 14 (96,7%) y SEQ ID NO: 10 (93,5%), (Pág. 82, Reiv. 1), (Pág. 33, Ej. 5, Párr. [0291]) (Pág. 36, Ej. 6, Párr. [0325]) y (Pág. 83, Reiv. 12).	Y	
	US 2015/0232557	19/08/2015	SEQ ID NO: 86	SEQ ID 22 (96,7%)	A	
	WO 2014/151438	24/09/2014		SEQ ID 69(96,7%)		
	US 2011/0217302	07/09/2011		SEQ ID 243 (91,7%)		
	US 2011/0217302	08/10/2009	SEQ ID NO: 88	SEQ ID 241 (93,5%) Cob. (99,1%)		
	US 2013/0129723	22/05/2013		SEQ ID 329 (93,5%) Cob. (99,1%)		
	US 2013/0189261	24/07/2013		SEQ ID 241 (93,5%) Cob. (99,1%)		
	US 2015/0232557	19/08/2015		SEQ ID 48 (93,5%) Cob. (99,1%)		
Google Académico	Hsu H-J.	07/01/2014	-	-	A	
Google Patents	WO2013158856	24/10/2013	15 a 34	(Pág. 24 Párr. [00119]) (Pág. 42, Párr. [00175]), (Pág. 25, Párr. [00120]). (Pág. 44, Párr. [00183]).	Y	
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)			Anasetti C, Et Al., (1990). Induction of specific nonresponsiveness in unprimed human T cells by anti-CD3 antibody and alloantigen. The Journal of Experimental Medicine, Rockefeller University Press, 172, Nr: 6, Page(s): 1691 - 1700			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.			Hsu H-J., et al., (2014). Antibody Variable Domain Interface and Framework Sequence Requirements for Stability and Function by High-Throughput Experiments Structure. Structure 22, 22–34, Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2013.10.006			
O						
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.						
(2) Categorías de documentos citados						
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.						
Fecha del reporte de búsqueda: 11/06/2020						
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ						