

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

Señores
MAVERICK THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNAS DE UNIÓN CONDICIONALMENTE ACTIVADAS RESTRINGIDAS”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/049774

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de septiembre de 2018.

PRIORIDADES: US 62/555,943 08 de septiembre de 2017.
US 62/586,627 15 de noviembre de 2017.
US 62/587,318 16 de noviembre 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 29 de julio de 2020 bajo el número NC2020/0009444, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de desarrollar moléculas de anticuerpo que se activen selectivamente en presencia de proteasas tumorales, que eviten efectos secundarios indeseados generados por la activación de células no tumorales.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una proteína que comprende, de N- a C-terminal: a) un primer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA); b) un primer enlazador de dominio; c) un dominio Fv restringido que comprende: (i) un primer dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3; (ii) un enlazador no escindible restringido (CNCL); y (iii) un primer dominio ligero variable que comprende vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3; d) un segundo enlazador de dominio; e) un segundo sdABD-TTA; f) un enlazador escindible (CL); g) un pseudo dominio Fv restringido que comprende: i) un primer pseudo dominio variable ligero; ii) un enlazador no escindible (NCL); y (iii) un primer pseudo dominio variable pesado; h) un tercer enlazador de dominio; y i) un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer pseudo dominio ligero variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y en el que dicho primer dominio ligero variable y dicho primer dominio pesado pseudo variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

3. Reivindicaciones estudiadas

Página 1 de 13

Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el Radicado N° NC2020/0004288 el 8 de abril de 2020.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que:

- El objeto de la reivindicación 18 no es patentable, toda vez que, hace referencia a un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 a un paciente.
- El objeto de la reivindicación 27 no es patentable, toda vez que, hace referencia a un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22 a un paciente.
- El objeto de la reivindicación 34 no es patentable, toda vez que, hace referencia a un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 28 a 29 a un paciente.
- El objeto de la reivindicación 49 no es patentable, toda vez que, hace referencia a un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 44 a un paciente.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “PROTEÍNAS DE UNIÓN CONDICIONALMENTE ACTIVADAS QUE SE UNEN A UN ANTÍGENO OBJETIVO DE TUMOR HUMANO (TTA) (SDABD-TTA)”.

5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

"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:

- Las reivindicaciones 1, 2 y 35 no son claras porque no definen una proteína en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, es decir mencionando lo siguiente: (i) el antígeno específico objetivo de tumor humano (TTA) del primer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza dicho dominio de unión; (ii) la estructura aminoácida de las tres CDRs de la región variable de cadena pesada (VH) (Con su respectivo SEQ ID No.) del primer dominio de unión al antígeno CD3; (iii) la estructura aminoácida de las tres CDRs de la región variable de cadena ligera (VL) (Con su respectivo SEQ ID No.) del primer dominio de unión al antígeno CD3; (iv) el antígeno específico objetivo de tumor humano (TTA) del segundo dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza dicho dominio de unión; (v) la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) del primer pseudo dominio variable ligero y variable pesada del dominio Fv; y (vi) la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) del tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales de la proteína reclamada. Se le sugiere al solicitante incluir en la reivindicación independiente las características técnicas esenciales completas del producto reclamado, de acuerdo con lo soportado en la descripción, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- Las reivindicaciones 1, 2 y 35 no son concisas porque reclaman una proteína que comprende, de N- a C-terminal, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades se sugiere presentarlas en la forma de reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 13 y 44 no son claras porque definen una proteína en términos de que esta se selecciona del grupo que consiste en "Pro186, Pro225, Pro226, Pro233, Pro311, Pro312, Pro313, Pro495, Pro246, Pro254, Pro255, Pro256, Pro420, Pro421, Pro432, Pro479, Pro480, Pro187, Pro221, Pro222, Pro223, Pro224, Pro393, Pro394, Pro395, Pro396, Pro429, Pro430 y Pro431" o "Pro258, Pro356, Pro359, Pro388 y Pro364", que corresponden a elementos de la descripción que no definen claramente la estructura aminoácida de la proteína reclamada. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas figuras u otros elementos de la descripción. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir la proteína en términos de sus características técnicas esenciales estructurales (secuencias aminoácidas con su respectivo SEQ ID No.) y funcionales completas.
- Las reivindicaciones 19 y 28 no son claras porque no definen una composición que comprende una proteína en términos de sus características técnicas esenciales

Página 3 de 13



Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

estructurales y funcionales completas, es decir mencionando lo siguiente: (i) el antígeno específico objetivo de tumor humano (TTA) del primer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza dicho dominio de unión; (ii) la estructura aminoácida de las tres CDRs de la región variable de cadena pesada (VH) (Con su respectivo SEQ ID No.) del primer dominio de unión al antígeno CD3; (iii) la estructura aminoácida de las tres CDRs de la región variable de cadena ligera (VL) (Con su respectivo SEQ ID No.) del primer dominio de unión al antígeno CD3; (iv) el antígeno específico objetivo de tumor humano (TTA) del segundo dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza dicho dominio de unión; (v) el antígeno específico objetivo de tumor humano (TTA) del tercer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza dicho dominio de unión; (vi) la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) del primer pseudo dominio variable ligero y variable pesado del dominio Fv; y (vii) la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) del cuarto sdABD que se une a la albúmina sérica humana. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales de la proteína reclamada. Se le sugiere al solicitante incluir en la reivindicación independiente las características técnicas esenciales completas del producto reclamado, de acuerdo con lo soportado en la descripción, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

- Las reivindicaciones 19 y 28 no son concisas porque reclaman una composición que comprende una proteína que comprende, de N- a C-terminal, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades se sugiere presentarlas en la forma de reivindicaciones dependientes.

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

5.3. 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.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(...) e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes (...)”.

De lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que la descripción no presenta un desarrollo concreto y explícito, con pruebas técnicas, de una proteína que comprende, de N- a C-terminal caracterizada por “cualquier” primer, segundo y tercer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se una a “cualquier” antígeno objetivo de tumor humano (TTA) que comprende “cualquier” estructura aminoácida, “cualquier” primer

Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

dominio pesado variable y primer dominio ligero capaz de unirse a CD3 humano que comprende “cualquier” estructura aminoácida; y “cualquier” dominio Fv restringido que comprende “cualquier” estructura aminoácida. En este punto, se le aclara al solicitante que la descripción demuestra, la generación de múltiples construcciones de proteínas de unión en los formatos de anticuerpos 1 a 4 (Proteínas Pro186, Pro225, Pro226, Pro233, Pro311, Pro312, Pro313, Pro495, Pro246, Pro254, Pro255, Pro256, Pro420, Pro421, Pro432, Pro479, Pro480, Pro187, Pro221, Pro222, Pro223, Pro224, Pro393, Pro394, Pro395, Pro396, Pro429, Pro430 y Pro431), las cuales comprenden un dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA) seleccionado de EGFR, EpCAM, FOLR1 y B7H3 y se caracterizan por secuencias de aminoácidos específicas (Con su respectivo SEQ ID No.). En particular, se muestra la actividad *in vivo* con las proteínas EGFR/MMP9 Hemi-COBRA Par Pro77, Pro53, Pro140 y Pro186 (Ejemplos 4 a 6 – Capítulo descriptivo).

6. 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 biespecífica activable por proteasa (PABP) y proteínas que comprenden un polipéptido que se une específicamente a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) seleccionado del grupo que consiste en el EGFR, EGFRvIII, MCSP, MSLN, FOLR1, CD33, CDH19, o HER2; un dominio de unión a CD3; un sitio escindible por proteasa que puede ser escindido por MMP-2, MMP-9 o MMP-11; y un dominio Fc que prolonga la vida media en suero (Págs. 78 a 80 - Reiv. 1 a 22), y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2016046778 que divulga proteínas activables por proteasa (PABP) que, cuando se activan, pueden mediar en la citólisis de células diana por células efectoras (Resumen), 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 que comprende un dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA) tal como el EGFR caracterizado por las SEQ ID NO: 1, 5, 9 o 13; un dominio de unión a CD3; y un sdABD que se une a la albúmina sérica humana según los formatos 1, 2 y 4 (Reivindicaciones 1 a 17, 19 a 26, 28 a 33, 35 a 48 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 2:** Una proteína que comprende un dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA) tal como el EpCAM caracterizado por las SEQ ID NO: 37 o 41; un dominio de unión a CD3; y un sdABD que se une a la albúmina sérica humana según los formatos 1, 2 y 4 (Reivindicaciones 1 a 17, 19 a 26, 28 a 33, 35 a 48 – Todas parcialmente).
- **Grupo inventivo 3:** Una proteína que comprende un dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA) tal como el FOLR1 caracterizado por las SEQ ID NO: 17, 21 o 25; un dominio de unión a CD3; y un sdABD que se une a la albúmina sérica humana según los formatos 1, 2 y 4 (Reivindicaciones 1 a 17, 19 a 26, 28 a 33, 35 a 48 – Todas parcialmente).

Página 5 de 13



Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

- **Grupo inventivo 4:** Una proteína que comprende un dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA) tal como el B7H3 caracterizado por las SEQ ID NO: 29 o 33; un dominio de unión a CD3; y un sdABD que se une a la albúmina sérica humana según los formatos 1, 2 y 4 (Reivindicaciones 1 a 17, 19 a 26, 28 a 33, 35 a 48 – Todas parcialmente).

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.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de septiembre de 2017, 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	WO2016046778	“Protease-activatable bispecific proteins”	31 de marzo de 2016
D2	WO2016156570	“Bispecific cxcr4-cd-4 polypeptides with potent anti-hiv activity”	6 de octubre de 2016

D1¹ divulga proteínas activables por proteasa (PABP) que, cuando se activan, pueden mediar en la citólisis de células diana por células efectoras (Resumen).

D2² divulga polipéptidos biespecíficos que se dirigen contra el receptor celular CD4, así como un correceptor celular para el VIH. Dichos polipéptidos pueden usarse para prevenir la entrada del VIH en células humanas (Resumen).

8. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

¹<https://patents.google.com/patent/WO2016046778A2/en?q=WO2016046778>

²<https://patents.google.com/patent/WO2016156570A1/en?q=WO2016156570>

Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

8.1. 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 (NC2020/0004288 el 8 de abril de 2020) refiere a: “Una proteína que comprende, de N- a C-terminal: a) un primer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA); b) un primer enlazador de dominio; c) un dominio Fv restringido que comprende: i) un primer dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3; (...)”. 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 que comprende, de N- a C-terminal:	Una proteína que comprende (Pág. 78, Reiv. 1).	Polipéptido que comprende: (Pág. 109, Reiv. 1).
a) un primer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) que se une a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) (sdABD-TTA);	(a) una o más cadenas polipeptídicas que se unen a una célula diana. En donde la célula diana se selecciona del antígeno EGFR, EGFRvIII, MCSP, MSLN, FOLR1, CD33, CDH19 y HER2 (Pág. 80, Reiv. 22).	Un primer dominio variable único (ISV) de inmunoglobulina (Pág. 109, Reiv. 1).
b) un primer enlazador de dominio;	Primer enlazador de dominio L1 (Pág. 79, Reiv. 13 y 14).	un primer enlazador de dominio (Pág. 6, líneas 1 a 4).
c) un dominio Fv restringido que comprende: (i) un primer dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3; (ii) un enlazador no escindible restringido (CNCL); y (iii) un primer dominio ligero variable que comprende vlCDR1, vlCDR2 y vlCDR3; en donde dicho primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3;	Una cadena polipeptídica que se une a CD3 (Pág. 79, Reiv. 7 y 8).	No menciona
d) un segundo enlazador de dominio;	Segundo enlazador de dominio L2 (Pág. 79, Reiv. 13 y 14).	un segundo enlazador de dominio (Pág. 6, líneas 1 a 4).
e) un segundo sdABD-TTA;	a) una o más cadenas polipeptídicas que se unen a una célula diana. En donde la célula diana se selecciona del antígeno EGFR, EGFRvIII, MCSP, MSLN, FOLR1, CD33, CDH19 y HER2 (Pág. 80, Reiv. 22).	un segundo dominio variable único (ISV) de inmunoglobulina (Pág. 109, Reiv. 1).
f) un enlazador escindible (CL);	Un enlazador que comprende un sitio de escisión de proteasa (Pág. 78, Reiv. 1).	No menciona
g) un pseudo dominio Fv restringido que comprende: i) un primer pseudo dominio variable	No menciona	No menciona

Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

ligero; ii) un enlazador no escindible (NCL); y iii) un primer pseudo dominio variable pesado;		
h) un tercer enlazador de dominio	Tercer enlazador de dominio L3 (Pág. 79, Reiv. 13 y 14).	No menciona
i) un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana;	Cadenas polipeptídicas Fc que comprenden un resto que prolonga la vida media (Pág. 79, Reiv. 13 y 14).	Tercer dominio de unión a la albumina sérica humana (nanoanticuerpo anti-albumina) (Pág. 106, Ejemplo 12).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una proteína que comprende: (a) una o más cadenas polipeptídicas que se unen a una célula diana; (b) una o más cadenas polipeptídicas que se unen a una célula efectora; (c) un tercer polipéptido; y (d) un enlazador que comprende un sitio de escisión de proteasa que enlaza el tercer polipéptido de (c) con el resto de la proteína; en el que la proteína se une a una célula diana de forma más eficaz o la proteína se une a una célula efectora de forma más eficaz cuando el sitio de escisión de la proteasa se escinde esencialmente por completo en comparación con la unión observada cuando el sitio de escisión de la proteasa no está escindido (Pág. 1, líneas 21 a 28). Las cadenas polipeptídicas de (a) pueden comprender un primer par de regiones variables de cadena ligera y pesada de inmunoglobulina (VH1 y VL1) que se unen a la célula diana cuando forman parte de un anticuerpo IgG o scFv y las cadenas polipeptídicas de (b) puede comprender un segundo par de regiones variables de cadena ligera y pesada de inmunoglobulina (VH2 y VL2) que se unen a la célula efectora cuando forman parte de un anticuerpo IgG o scFv. La célula efectora puede ser una célula T o una célula NK. VH2 y VL2 pueden unirse a un polipéptido que forma parte de un complejo TCR-CD3 cuando forma parte de un anticuerpo IgG o scFv, por ejemplo, CD3 humanos. VH2 puede comprender una cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, 43 y 44, respectivamente, y VL2 puede comprender una cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, 48 y 49, respectivamente. VH2 y VL2 pueden comprender las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 y 45, respectivamente. En algunas realizaciones, el sitio escindible por proteasa puede ser escindido por MMP-2, MMP-9 o MMP-11 (Pág. 1, líneas 28 a 32 – Pág. 2, líneas 1 a 5). En un aspecto, la proteína puede comprender una primera cadena polipeptídica caracterizada por una secuencia de aminoácidos que tiene la fórmula: VH1-L1-VL1-L2-VH2-L3-VL2-X1, donde L1, L2 y L3 son enlazadores, L3 puede estar presente o ausente, y X1 es un resto que prolonga la vida media, por ejemplo, una cadena polipeptídica Fc, y una segunda cadena polipeptídica que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene la fórmula: Y-L4-X2, en la que Y es el polipéptido de (c) descrito anteriormente, L4 es el enlazador que comprende el sitio de escisión de la proteasa de (d) descrito anteriormente, y X2 es un resto que prolonga la vida media, por ejemplo, una cadena polipeptídica Fc. La primera cadena polipeptídica puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30, y la segunda cadena polipeptídica puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36 o SEQ ID NO:38 (Pág. 2, líneas 10 a 17). En realizaciones particulares, se indica que el sitio de escisión de la proteasa puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en GPLGIAGQ (SEQ ID NO: 1), GGPLGMLSQS (SEQ ID NO: 2), PLGLAG (SEQ ID NO: 3), AANLRN (SEQ ID NO: 95), AQAYVK (SEC ID N°: 96), AANYMR (SEC ID N°: 97), AAALTR (SEC ID N°: 98), AQNLMR (SEC ID N°: 99) y AANYTK (SEC ID N°: 100). La célula diana puede ser una célula cancerosa. El VH1 y VL1 pueden unirse a los antígenos EGFR, EGFRvIII, MCSP, MSLN, FOLR1, CD33, CDH19 y HER2 cuando forma parte de un anticuerpo IgG o scFv (Pág. 4, líneas 1 a 7).

Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la proteína biespecífica activable divulgada en D1, consiste en que la proteína reclamada comprende un pseudo dominio Fv restringido que comprende: i) un primer pseudo dominio variable ligero; ii) un enlazador no escindible (NCL); y iii) un primer pseudo dominio variable pesado. Además, dicha proteína se caracteriza por un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dichas diferencias, en razón a que la reivindicación independiente no define una proteína en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, es decir mencionando lo siguiente: (i) el antígeno específico objetivo de tumor humano (TTA) del primer dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza dicho dominio de unión; (ii) la estructura aminoácida de las tres CDRs de la región variable de cadena pesada (VH) (Con su respectivo SEQ ID No.) del primer dominio de unión al antígeno CD3; (iii) la estructura aminoácida de las tres CDRs de la región variable de cadena ligera (VL) (Con su respectivo SEQ ID No.) del primer dominio de unión al antígeno CD3; (iv) el antígeno específico objetivo de tumor humano (TTA) del segundo dominio de unión a antígeno de dominio único (sdABD) y la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza dicho dominio de unión; (v) la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) del primer pseudo dominio variable ligero y variable pesado del dominio Fv; y (vi) la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) del tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

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

Sin embargo, el incluir en una proteína biespecífica un tercer dominio de unión a antígeno de dominio único que se une específicamente a la albumina sérica humana para extender la vida media de dicha molécula de unión en suero, ya está divulgado en D2 que se refiere a la generación de polipéptidos biespecíficos CXCR4-CD4 que se fusionaron con un nanoanticuerpo anti-albúmina para extender su vida media en suero para experimentos *in vivo*. En particular, el nanoanticuerpo CXCR4 se fusionó con un nanoanticuerpo anti-albúmina con un conector 15GS flexible, seguido del nanoanticuerpo CD4 vinculado con un segundo conector 15GS. Los nanoanticuerpos CXCR4 281F12, 15F05 y 15G11 se formatearon en construcciones biespecíficas extendidas de vida media (SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109).

Por otro lado, el documento D2 menciona como referencia, el nanoanticuerpo CXCR4 281F12 monovalente, que se fusionó con el nanoanticuerpo anti-albúmina caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110 (Pág. 106, Ejemplo 12), la cual presenta un 96.5% de identidad y 100% de cobertura respecto a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45 que representa el dominio de extensión de vida media reclamado en la presente solicitud (Ver alineamiento 1).

CLUSTAL multiple sequence alignment by MUSCLE (3.8)

D2_S110
SOLICITUD_S45

EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRAFSRYAMGWRQAPGKEREFVAAIGWGPSKTN

D2_S110

ADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNTLKPEDTAVYSCAAKEFVNTDSTWSRSEMYTYWGQGT

Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

SOLICITUD_S45

D2_S110

SOLICITUD_S45

D2_S110

SOLICITUD_S45

D2_S110

SOLICITUD_S45

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

#

#

1: D2_S110

2: SOLICITUD_S45

100.00

96.52

96.52

100.00

Alineamiento 1. Porcentaje de identidad entre la secuencia de aa de SEQ ID NO: 110 (dominio de extensión de vida media) de D2 y la secuencias de aa de SEQ ID NO: 45 (dominio de extensión de vida media) de la solicitud, establecido a partir de la herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL O (1.2.4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir en una proteína de unión biespecífica la cadena polipeptídica de unión a antígeno de dominio único de extensión de vida media de SEQ ID NO: 110 del D2 en la proteína de unión biespecífica activable que comprende uno o mas dominios de unión a antígeno que se unen a un antígeno objetivo de tumor humano (TTA) y un dominio de unión a CD3 humano de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 divulga los ácidos nucleicos que codifican la proteína biespecífica de la invención; el vector que expresa dichos ácidos nucleicos; la célula hospedadora que comprende el mencionado vector de expresión; la composición farmacéutica que comprende como componente activo una proteína biespecífica EGFR/CD3 de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable; y un método para producir dicha proteína de unión que comprende cultivar una célula huésped en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes para producir dicho anticuerpo (Pág. 33, líneas 13 a 33 – Págs. 34 y 35).

Las reivindicaciones 2 a 17, 19 a 26, 28 a 33, 35 a 48 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016046778	1 a 17, 19 a 26, 28 a 33, 35 a 48	Nivel inventivo
D2	WO2016156570	1 a 17, 19 a 26, 28 a 33, 35 a 48	Nivel inventivo

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.

Oficio N° **15494** de **27 de septiembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2020/0004288				1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/049774				6 de septiembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad		Presentación			
08/09/2017						X					
Solicitante											
MAVERICK THERAPEUTICS, INC.											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	18, 27, 34 y 49	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			1 a 17, 19 a 26, 28 a 33, 35 a 48 – Todas parcialmente		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 17, 19 a 26, 28 a 33, 35 a 48
Palabras clave utilizadas	Activated binding proteins, single domain antigen binding domain (sdABD), human tumor target antigen (TTA), cleavable linker, EGFR, SEQ ID NO: 1, 5, 9, 13 y 45.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/18, C07K 16/28, C07K 16/30, A61P 35/00, A61K 39/35

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	11161641	24/11/2011	-	-	A
	16146776	03/06/2016	-	-	A
EPO/ISA	WO2007042289	19/04/2007	-	-	A
	WO2010081173	15/07/2010	-	-	A
	WO2010081173	15/10/2010	-	-	A
	WO2011033105	24/03/2011	-	-	A
	WO2011144749	24/11/2011	-	-	A
	WO2013083809	13/06/2013	-	-	A
	WO2016046778	31/03/2016	1 a 17, 19 a 26, 28 a 33, 35 a 48	(Pág. 1, líneas 21 a 32). (Pág. 2, líneas 1 a 5, 10 a 17). (Pág. 4, líneas 1 a 7). (Pág. 33, líneas 13 a 33 – Págs. 34 y 35). (Pág. 78, Reiv. 1). (Pág. 79, Reiv. 7, 8, 13 y 14). (Pág. 80, Reiv. 22).	Y
Patbase	WO2016156570	06/10/2016	1 a 17, 19 a 26, 28 a 33, 35 a 48	(Pág. 6, líneas 1 a 4). (Pág. 106, Ejemplo 12). (Pág. 109, Reiv. 1).	Y
	US2017247476	31/08/2017	-	-	A
	US2007269422	22/11/2007	-	-	A
	US2009252681	08/10/2009	-	-	A

Oficio N° 15494 de 27 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0004288

	US2010003253	07/01/2010	-	-	A
	WO2010081173	15/07/2010	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)	N/A				
(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: 15/09/2022					