

P-2020/18884

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0004288**Solicitud de patente a nombre de **MAVERICK THERAPEUTICS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad MAVERICK THERAPEUTICS, INC., domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **15494** notificado electrónicamente el 28 de septiembre de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para los que solicite prórroga de 30 días el 19 de diciembre de 2022, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Excepción a la patentabilidad

Indica el examinador 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."

A fin de superar las objeciones, las dichas reivindicaciones no se incluyen en esta oportunidad, quedando superada la objeción.

2. Modificación al título

Indica el examinador el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. A fin de superar la objeción, el título de la presente solicitud se modifica así:

PROTEÍNAS DE UNIÓN ACTIVADAS CONDICIONALMENTE QUE SE UNE A UN
ANTÍGENO OBJETIVO DE TUMOR HUMANO (TTA).

En vista de dicha modificación, es posible determinar que el título de la solicitud cumple con los requerimientos del Artículo 27 de la Decisión 486.

3. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veintidós (22) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1. El pliego reivindicatorio ya no hace referencia a primer dominio pesado variable, un primer dominio ligero o un primer pseudo dominio.

1.2. No se incluye la antigua reivindicación 2.

1.3. Se incluyen las nuevas reivindicaciones 2 y 3, las cuales recitan:

2. La proteína de la reivindicación 1, en la que el enlazador restringido es un enlazador no escindible restringido (CNCL).

3. La proteína de la reivindicación 1, en la que el enlazador restringido es un enlazador escindible restringido (CCL).

1.4. Se incluyen las nuevas reivindicaciones 12 y 13, las cuales recitan:

12. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que:

la vhCDR1 del dominio pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62;

la vhCDR2 del dominio pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63;

la vhCDR3 del dominio pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64;

la vlCDR1 del dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50;

la vlCDR2 del dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51; y

la vlCDR3 del dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52.

13. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que: el dominio pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61; y el dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49.

1.5. Se especifican las secuencias de la antigua reivindicación 13 (nueva reivindicación 16).

1.6. Se incluyen las nuevas reivindicaciones 17 y 18 que recitan:

17. Una proteína según la reivindicación 1 que comprende una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145 (Pro186).

18. Una proteína según la reivindicación 1 que comprende una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147 (Pro225).

1.7. No se incluyen las antiguas reivindicaciones 18 a 49.

1.8. En vista de las modificaciones previas, se han reenumerado las reivindicaciones y adecuado sus dependencias.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

4. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

5. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico. El Examinador indica que:

- Las antiguas reivindicaciones 1, 19 y 28 no están definidas ya que no mencionan las características estructurales de la proteína de la reivindicación.
- Las antiguas reivindicaciones contienen dos reivindicaciones independientes.
- Las antiguas reivindicaciones 13 y 44, incluyen referencias indirectas a la descripción.

Respecto a dichas objeciones del examinador, se desea manifestar lo siguiente:

- No se incluyen las antiguas reivindicaciones 19 y 28.
- Se modificó el pliego reivindicatorio de modo que la reivindicación 1 es la única reivindicación independiente.
- Se incluyeron las SEQ ID NO a las proteínas enumeradas en la antigua reivindicación 13 (nueva reivindicación 6) y se canceló la antigua reivindicación 44.

- La reivindicación 1 modificada se define estructuralmente. Cada componente de la construcción proteica, es decir, los componentes (a)-(i) están definidos por un dominio cuya estructura se entiende comúnmente en la técnica y/o se describe en la Descripción. Además, la reivindicación especifica el orden de los terminales N a C de los componentes (a)-(i). La definición/descripción de los términos en la descripción se detallan a continuación.
 - El término "sdABD" se define en el párrafo [00137] de la descripción como un dominio de unión a antígeno que solo tiene tres CDR, generalmente basado en la tecnología de anticuerpos de camélido. Además, el término "sdABD-TTA" se define en el párrafo [00137] de la descripción como sdABD que se unen a los TTA.
 - El término "antígeno tumoral diana (TTA)" se describe en el párrafo [00164] de la memoria descriptiva como antígenos asociados con una enfermedad proliferativa, una enfermedad o un antígeno tumorales expresado en una célula tumoral. En el párrafo [00169] de la descripción se proporcionan ejemplos de TTA, incluidos EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, cMet, LyPD3, B7H3, CEA y FOLR1. Un experto en la técnica también sabe qué es un antígeno diana tumoral y puede seleccionar un antígeno diana tumoral para dirigirlo.
 - El término "enlazador de dominio" se define en el párrafo [00129] de la memoria descriptiva como una secuencia de aminoácidos que une dos dominios como se describe en este documento. Los enlazadores de dominio pueden ser enlazadores escindibles, enlazadores escindibles restringidos, enlazadores no escindibles, enlazadores no escindibles limitados, enlazadores scFv, etc. La descripción también proporciona ejemplos de enlazadores adecuados que pueden usarse como enlazadores de dominio. Un experto en la materia entendería el significado de un "enlazador de dominio".
 - El término "enlazador escindible" se define en el párrafo [00130] de la descripción como una secuencia de aminoácidos que puede ser escindida por una proteasa, preferiblemente una proteasa humana en un tejido enfermo. El párrafo [00130] proporciona además características estructurales comunes de un enlazador escindible. Numerosos enlazadores escindibles y sus secuencias se ejemplifican en las Figuras 5 y 6. Un experto en la técnica entendería el significado de un "enlazador escindible".

- El término "enlazador no escindible restringido" se define en el párrafo [00133] de la descripción como un polipéptido corto que une dos dominios como se describe en el presente documento de tal manera que los dos dominios no pueden interactuar significativamente entre sí, y que no es escindida significativamente por proteasas humanas en condiciones fisiológicas. El párrafo [00132] describe que para estar "restringido", un conector en general tiene menos de 10 aminoácidos de longitud. Un experto en la técnica comprenderá el significado del término enlazador no escindible restringido.
- Los términos "dominio pesado variable" y "dominio ligero variable" se definen en los párrafos [00110] y [00111] y se refieren a las regiones variables de inmunoglobulinas tal como se entienden comúnmente en la técnica.
- El término "dominio Fv restringido" se define en el párrafo [00134] de la descripción como un dominio Fv que comprende un dominio pesado variable activo y un dominio ligero variable activo, unidos covalentemente con un enlazador restringido (es decir, una secuencia de aminoácidos en general de menos de 10 aminoácidos de longitud como se describe en el párrafo [00133]). El párrafo [00134] describe además que los dominios variables pesados y ligeros activos no pueden interactuar intramolecularmente para formar un Fv activo que se unirá a un antígeno. Los párrafos [00200]-[00205] proporcionan además estructuras de ejemplo de dominios Fv restringidos. Un experto en la técnica comprendería las características estructurales del dominio Fv restringido y su actividad.
- Un experto en la técnica entenderá que los términos "dominio pesado pseudovariable" y "dominio ligero pseudovariable" significan dominios pesados variables y dominios ligeros variables en los que las CDR no forman dominios de unión a antígeno cuando se asocian a sí mismas, p. véase el párrafo [00111] de la memoria descriptiva.
- El término "pseudo dominio Fv" se define en el párrafo [00135] como un dominio que comprende un dominio pesado variable pseudo o inactivo o un dominio ligero variable pseudo o inactivo, o ambos, enlazados usando un enlazador de dominio (que puede ser escindible, restringido, no escindible, no restringida, etc.). Las características estructurales de los "dominios pseudo Fv restringidos" se describen con más detalle en los párrafos [00206]-

[00211]. El párrafo [00124] describe además que un pseudo Fv puede ser un par VH/iVL, un par iVH/VL o un par iVH/iVL.

- El término "Fv inactivo" se refiere a un Fv que contiene un "VH inactivo" y/o un "VL" inactivo. El párrafo [00124] describe que los dominios "VH inactivo" y "VL inactivo" se forman por mutación de una secuencia de VH o VL de tipo salvaje como se describe más completamente a continuación. El párrafo [00124] establece además que las mutaciones dentro de CDR1, CDR2 o CDR3 de VH o VL pueden dar como resultado VH inactivo y VL inactivo, y además proporciona una mutación específica, que incluye colocar un enlazador de dominio dentro de CDR2, formando así un "VH inactivo". o dominio "VL inactivo". Un experto en la técnica, combinado con el conocimiento común sobre la estructura del anticuerpo en relación con VH, VL y las CDR, comprendería la estructura de un Fv inactivo.
- La solicitud proporciona además una descripción de las construcciones como se reivindica actualmente en los párrafos [00232]-[00250].

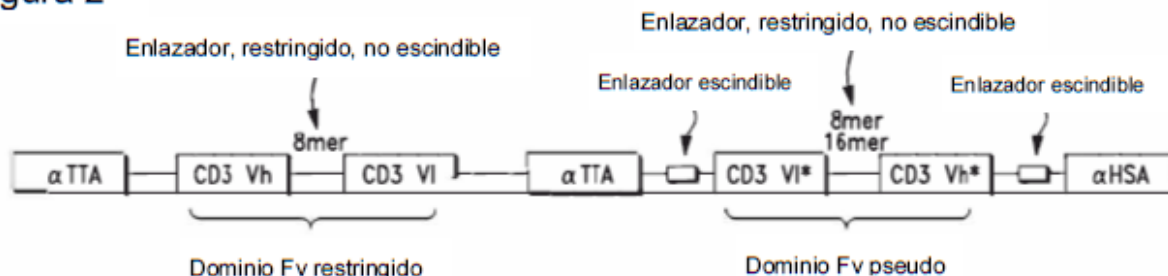
Un experto en la materia, con conocimientos técnicos comunes sobre los dominios de unión a antígenos y en vista de la descripción/ejemplificación detallada en la memoria descriptiva, comprendería la estructura de las proteínas reivindicadas.

En vista de las aclaraciones presentadas y las modificaciones introducidas en el nuevo pliego reivindicatorio, es posible afirmar que éste es claro y conciso, cumpliendo con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

6. Descripción

Indica el examinador que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla, pues la descripción no presenta un desarrollo concreto y explícito, con pruebas técnicas, de una proteína que comprende, de N- a Cterminal 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 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.

Figura 2



Estructuralmente, las proteínas reivindicadas tienen al menos las siguientes características enumeradas en las reivindicaciones modificadas que no están presentes en las construcciones polipeptídicas descritas en el documento WO2016/046778:

- 1) en el componente c) mencionado en la reivindicación 1, un enlazador restringido (ver la Figura 1 para un enlazador escindible restringido y la Figura 2 para un enlazador no escindible restringido) se coloca entre un dominio ligero variable y un dominio pesado variable para evitar la formación de un activo Fv entre el dominio ligero variable y el dominio pesado variable
- 2) el componente e) mencionado en la reivindicación 1 es un segundo dominio de unión a antígeno de un solo dominio;
- 3) el componente g) mencionado en la reivindicación 1 es un dominio pseudo Fv que no se une a CD3; y
- 4) el componente i) mencionado en la reivindicación 1 es un dominio de extensión de vida media colocado en el lado opuesto de un enlazador escindible como un sdABD .

Por lo tanto, las proteínas reivindicadas, a través de su diseño novedoso e inventivo como se detalla anteriormente, proporcionan un único concepto inventivo, independientemente de a qué antígeno tumoral se dirijan los polipéptidos instantáneos. Las proteínas reivindicadas con tal concepto inventivo único demuestran una mayor especificidad de objetivo, una activación de células T más fuerte y un menor riesgo de efectos fuera del objetivo que los polipéptidos en el documento D1 citado.

En vista de lo anterior, es posible determinar que las reivindicaciones que se presentan en esta oportunidad comparten un concepto común inventivo, cumpliendo así con los requerimientos establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486.

8. Nivel inventivo

El examinador ha objetado la novedad de las reivindicaciones 1 a 9 y 11 en vista del documento D1 (WO2016046778) en combinación con el documento D2 (WO2016156570).

En particular, el examinador manifiesta que el documento D1 es el arte previo más cercano al objeto reivindicado y que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y 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, diferencias que no evidencian un efecto técnico asociado.

En este sentido, hacemos notar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *"una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".* (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, deseamos aclarar que los antecedentes citados por el examinador no sugieren ni hacen evidentes las ventajas técnicas del método reivindicado por la presente solicitud, al menos por las razones expuestas a continuación:

Los polipéptidos reivindicados, en su estado inactivo, el primer dominio pesado variable y dicho primer dominio ligero pseudovariable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo que no se une a CD3; y en el que el primer dominio ligero variable y el primer dominio pesado pseudovariable se asocian intramolecularmente para formar

otro Fv inactivo que no se une a CD3. La solicitud muestra que las proteínas reivindicadas muestran interacciones intramoleculares estables, independientes de la concentración (véanse [0025]; [00153] de la presente solicitud; también descritas en Igawa et al., 2010).

Las asociaciones intramoleculares también previenen la formación intermolecular de Fv activos de unión a CD3 antes de la activación proteolítica en el microambiente tumoral, reduciendo así el reclutamiento y la activación de células T CD3 prematuras o fuera del objetivo (véanse los párrafos [0025]; [0061]; [0062] de aplicación instantánea) y reduce el efecto fuera del objetivo.

Una vez que las proteínas reivindicadas en su forma inactiva se dirigen a un tumor a través de sus dominios anti-Target Tumor Antigen (aTTA) y entran en el microambiente del tumor, las moléculas se someten a un evento de escisión proteolítica en el que se reorganizan en polipéptidos activos, lo que reduce el riesgo de efectos fuera del objetivo de una manera dual:

- 1) al no liberar los dominios pseudo-Fv CD3 (CD3 VL* y CD3 VH*) hasta la localización dentro del microambiente tumoral, retrasando así la activación del dominio de reclutamiento de CD3 hasta que el agente se haya localizado en el tumor; y
- 2) liberando el dominio de extensión de la vida media (aHSA) del polipéptido activo, promoviendo así la eliminación del polipéptido activo y reduciendo el riesgo de daño a las células no cancerosas.

En marcado contraste, las construcciones polipeptídicas descritas en el documento D1 (p. ej., como se muestra en la Figura 1 de D1, reproducido a continuación):

- 1) contienen un solo dominio Fv de CD3, en el que la cadena ligera variable y la cadena pesada variable no están unidas por un enlazador restringido y deben interactuar para formar un par VL/VH que se une específicamente a un antígeno CD3;
- 2) no contienen un polipéptido que tenga dos sdABD;
- 3) no contienen un dominio Pseudo Fv; y
- 4) no contienen un dominio de extensión de vida media colocado en el lado opuesto de un enlazador escindible como un sdABD .

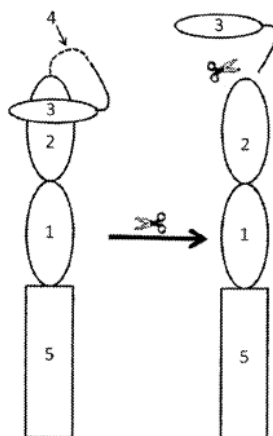


Figura 1 de WO2016/046778

En otras palabras, las construcciones polipeptídicas reivindicadas en el documento D1 se basan en un resto de enmascaramiento que muestra interacciones intermoleculares dependientes de la concentración (véanse las Figuras 1 y 2 del documento D1). Además, tras la activación, el dominio de extensión de la vida media permanece en la conformación activa de los polipéptidos descritos en el documento D1. Las construcciones de D1 no logran mitigar el riesgo de daño a las células no cancerosas en la unión fuera del objetivo. D1 tampoco enseña ni sugiere ninguna de las características de las proteínas reivindicadas como se detalla anteriormente.

Por su parte, si bien D2 supuestamente divulga el uso de un dominio de unión a antígeno para una albúmina sérica humana, D2 no enseña ni sugiere ninguna otra característica de la construcción reivindicada que se diferencie de D1 y no resuelva las deficiencias de D1.

De esta forma, teniendo en cuenta que el documento D1 **no menciona, describe o sugiere**, en forma individual o en combinación con D2, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

En vista de lo anterior, es posible determinar que las reivindicaciones de la presente solicitud son novedosas e inventivas cumpliendo con los requerimientos establecidos en el Artículo 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

9. Conclusión

Con los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El título de la solicitud cumple con los requerimientos del Artículo 27 de la Decisión 486.
- ii) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- iii) La descripción de la presente solicitud se ha adecuado a fin de cumplir con los con los requerimientos del Artículo 28 de la Decisión 486;
- iv) Las reivindicaciones comparten un concepto común inventivo cumpliendo con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486.
- v) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre el documento D1 y D2cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veintidós (22) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de la modificación de las reivindicaciones y la descripción.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una proteína que comprende, de N- a C-terminal:

- 5 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:
- 10 i) un dominio pesado variable que comprende un vhCDR1, vhCDR2 y vhCDR3;
- ii) un enlazador restringido; y
- iii) un dominio ligero variable que comprende vLCDR1, vLCDR2 y vLCDR3;
- d) un segundo enlazador de dominio;
- e) un segundo sdABD-TTA;
- 15 f) un enlazador escindible (CL);
- g) un pseudo dominio Fv restringido que comprende:
- i) un pseudo dominio variable ligero;
- ii) un enlazador no escindible (NCL); y
- iii) un pseudo dominio variable pesado;
- 20 h) un tercer enlazador de dominio; y
- i) un tercer sdABD que se une a la albúmina sérica humana;

 en donde dicho dominio pesado variable y dicho dominio ligero variable son capaces de unir CD3 humano pero dicho dominio Fv restringido no se une a CD3; en donde dicho dominio pesado variable y dicho pseudo dominio ligero variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo; y en el que dicho dominio ligero variable y dicho dominio pesado pseudo variable se asocian intramolecularmente para formar un Fv inactivo.

25

2. La proteína de la reivindicación 1, en la que el enlazador restringido es un enlazador no escindible restringido (CNCL).

30

3. La proteína de la reivindicación 1, en la que el enlazador restringido es un enlazador escindible restringido (CCL).

5 4. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho dominio pesado variable es N-terminal a dicho dominio ligero variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo dominio pesado variable.

10 5. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho dominio pesado variable es N-terminal a dicho dominio ligero variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

15 6. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho dominio ligero variable es N-terminal a dicho dominio pesado variable y dicho pseudo dominio variable ligero es N-terminal a dicho pseudo dominio pesado variable.

20 7. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque dicho dominio ligero variable es N-terminal a dicho dominio pesado variable y dicho pseudo dominio pesado variable es N-terminal a dicho pseudo dominio ligero variable.

25 8. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque dicho primer y segundo TTA es el mismo.

9. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque dicho primer y segundo TTA son diferentes.

10. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 caracterizada porque dicho primer y segundo TTA se seleccionan de EGFR, EpCAM, FOLR1 y B7H3.
- 5 11. La proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 caracterizada porque dichos primer y segundo sdABD-TTA se seleccionan del grupo que consiste en la SEQ IDNO: 1, SEQ IDNO: 5, SEQ IDNO: 9, SEQ ID NO: 13 , SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 29; SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 41.
- 10 12. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que:
la vhCDR1 del dominio pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62;
la vhCDR2 del dominio pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63;
15 la vhCDR3 del dominio pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64;
la vlCDR1 del dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50;
la vlCDR2 del dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID
20 NO:51; y
la vlCDR3 del dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52.
13. Una proteína según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que el dominio
25 pesado variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61; y el dominio ligero variable comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49.
14. La proteína de conformidad con las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque dicho dominio de extensión de vida media tiene la SEQ ID NO: 45 o la SEQ ID NO: 112.

15. La proteína de conformidad con las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque dicho enlazador escindible se escinde por una proteasa humana seleccionada del grupo que consiste en MMP2, MMP9, Meprin A, Meprin B, catepsina S, catepsina K, catepsina L, GranzimaB, uPA, Kallekriein7, matriptasa y trombina.
16. La proteína de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una proteína seleccionada del grupo que consiste en Pro186 (SEQ ID NO: 145), Pro225 (SEQ ID NO: 147), Pro226 (SEQ ID NO: 148), Pro233 (SEQ ID NO: 149), Pro311 (SEQ ID NO: 150), Pro312 (SEQ ID NO: 151), Pro313 (SEQ ID NO: 152), Pro495 (SEQ ID NO: 183), Pro246 (SEQ ID NO: 153), Pro254 (SEQ ID NO: 169), Pro255 (SEQ ID NO: 170), Pro256 (SEQ ID NO: 154), Pro420 (SEQ ID NO: 155), Pro421 (SEQ ID NO: 156), Pro432 (SEQ ID NO: 176), Pro479 (SEQ ID NO: 181), Pro480 (SEQ ID NO: 182), Pro187 (SEQ ID NO: 146), Pro221 (SEQ ID NO: 165), Pro222 (SEQ ID NO: 166), Pro223 (SEQ ID NO: 167), Pro224 (SEQ ID NO: 168), Pro393 (SEQ ID NO: 157), Pro394 (SEQ ID NO: 158), Pro395 (SEQ ID NO: 159), Pro396 (SEQ ID NO: 160), Pro429 (SEQ ID NO: 161), Pro430 (SEQ ID NO: 162) y Pro431 (SEQ ID NO: 163).
17. Una proteína según la reivindicación 1 que comprende una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145 (Pro186).
18. Una proteína según la reivindicación 1 que comprende una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147 (Pro225).
19. Un ácido nucleico que codifica una proteína de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
20. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 19.
21. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de la reivindicación 18.

22. Un método para preparar una proteína que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 21 en condiciones en las que dicha proteína se expresa y recupera dicha proteína.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0004288

Recibo: 23-148276

Fecha: 07/02/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 790228

CUS: 1904816589

Patente PCT

PROTEÍNAS DE UNIÓN CONDICIONALMENTE ACTIVADAS RESTRINGIDAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000