

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9251 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016028

Señores
DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNAS DE UNIÓN MULTIESPECÍFICAS Y MEJORAS CON ESTAS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/034186

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: US 62/677,137 28 de mayo de 2018.

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 12 de julio de 2021 bajo el número NC2021/0009100, 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 tratamientos eficaces sin efectos secundarios para tratar diferentes tipos de cáncer.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un polipéptido que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) unido a un dominio constante de anticuerpo mediante una bisagra que comprende Ala-Ser, en donde el scFv comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera o una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión al antígeno que se une a un antígeno asociado a un tumor; (b) un segundo sitio de unión al antígeno que se une al mismo antígeno asociado al tumor que el primer sitio de unión al antígeno; (c) un tercer sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; y (d) una región constante del anticuerpo o una parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16, o un cuarto sitio de unión al antígeno que se una a CD16.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 12 de julio de 2021 bajo el número NC2021/0009100.

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:

Oficio N° 9251 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016028

“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 las reivindicaciones 124 a 126 no es patentable, toda vez que, se reclama un método para potenciar la muerte de células tumorales donde se expone el tumor y linfocitos citolíticos naturales a la proteína o un método para tratar el cáncer que comprende administrar la proteína, lo cual se relaciona con métodos de tratamiento.

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 MULTIESPECÍFICAS”.

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:

“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 a 13, 41 a 44, 67 a 82, 101, 118 y 119 no son claras ni tienen sustento porque mencionan *“Un polipéptido que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) unido a un dominio constante de anticuerpo mediante una bisagra que comprende Ala-Ser, en donde el scFv comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera”, “en donde el dominio constante del anticuerpo comprende un dominio Fc del anticuerpo o una parte de este que sea suficiente para unirse a CD16”, “en donde el scFv se une a NKG2D o un antígeno asociado a un tumor”, “Una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión al antígeno que se une a un antígeno asociado a un tumor; (b) un segundo sitio de unión al antígeno que se une al mismo antígeno asociado al tumor que el primer sitio de unión al antígeno; (c) un tercer sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; y (d) una región constante del anticuerpo o una parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16, o un cuarto sitio de unión al antígeno que se una a CD16”, “Una proteína que comprende: (a) un sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; (b) un fragmento del receptor de linfocitos T (TCR) de unión al antígeno; y (c) una región constante del anticuerpo o una parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16, o un sitio de unión al antígeno adicional que se una a CD16”, “en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se*

Oficio N° 9251 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016028

une a un péptido SSX2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:345 presentada por HLA-A2", "en donde el fragmento de TCR de unión al antígeno se une a un péptido de un antígeno asociado al tumor presentado por un complejo principal de histocompatibilidad (MHC)", lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante, además, no se evidencia una caracterización estructural del polipéptido o de la proteína reclamada, es decir, por medio de la SEQ ID NO. Se le recuerda al solicitante que debe incluir la caracterización estructural por medio de las SEQ ID NO y todas las características técnicas estructurales y funcionales del formato específico que se pretende reclamar, ya sea, F3'-TriNKET o F3-TriNKET que se evidencia que es el objeto de la solicitud y, de ser el caso, las respectivas mutaciones en Fc según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 14 a 31, 46 a 66, 83 a 100, 102 a 117, 120 y 121 no son claras ni tienen sustento porque mencionan "al menos en un 90 %", lo cual abarca una cantidad de posibilidades aún no exploradas por el solicitante, además, reclamar la materia por medio de porcentajes de identidad no permite distinguir inequívocamente el polipéptido reclamado del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante eliminar los porcentajes de identidad.

Las reivindicaciones 32 y 45 no son claras ni tienen sustento porque mencionan "en donde el scFv se une a un antígeno asociado a un tumor, el antígeno que se asocia al tumor se selecciona del grupo que consiste en ANO1, EpCAM, CAIX, CCR4, CD2, CD123, CD133, CD20, CD22, CD25, CD30, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CLAUDIN-18.2, DLL3, EGFR/ERBB1, GD2, IGF1R, HER2, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, SLAMF7, PSMA, mesotelina, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, TROP2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, PD1, 5T4, GPNMB, FR-alfa, PAPP-A, GPC3, CXCR4, ROR1, ROR2, PD-L1, VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47, CD81, CD23, CD79a, CD79b, CD80, CRLF2, SLAMF7, CD138, CA125, NaPi2b, ADAM8, ADAM9, SLC44A4, CA19-9, LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, ULRA 1, LILRA2, LILRA3, ULRA4, LILRA5 y ULRA6, CCR8, CD7, CTLA4, CX3CR1, ENTPD1, HAVCR2, IL1R2, PDCD1LG2, TIGIT, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, GEM, NT5E, TNFRSF18, MUC1, P-cadherina, plexina A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Ax1, erbB-3, EDNRB, Tyrp1, CD14, CD163, CSF3R, Siglec-9, ITGAM, VISTA, B7-H4 (VTCN1), CCR1, LRRC25", "en donde el antígeno asociado al tumor se selecciona del grupo que consiste en ANO1, EpCAM, CAIX, CCR4, CD2, CD123, CD133, CD20, CD22, CD25, CD30, CD37, CD38, CD40, CD52, CD70, CLAUDIN-18.2, DLL3, EGFR/ERBB1, GD2, IGF1R, HER2, HER3/ERBB3, HER4/ERBB4, MUC1, SLAMF7, PSMA, mesotelina, MICA, MICB, TRAILR1, TRAILR2, TROP2, MAGE-A3, B7.1, B7.2, CTLA4, PD1, 5T4, GPNMB, FR-alfa, PAPP-A, GPC3, CXCR4, ROR1, ROR2, PD-L1, VLA4, CD44, CD13, CD15, CD47, CD81, CD23, CD79a, CD79b, CD80, CRLF2, SLAMF7, CD138, CA125, NaPi2b, ADAM8, ADAM9, SLC44A4, CA19-9, LILRB1, LILRB2, LILRB3, LILRB4, LILRB5, ULRA 1, LILRA2, LILRA3, ULRA4, LILRA5 y ULRA6, CCR8, CD7, CTLA4, CX3CR1, ENTPD1, HAVCR2, IL-1R2, PDCD1LG2, TIGIT, TNFRSF4, TNFRSF8, TNFRSF9, GEM, NT5E, TNFRSF18, MUC1, P-cadherina, plexina A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, Ax1, erbB-3, EDNRB, Tyrp1, CD14, CD163, CSF3R, Siglec-9, ITGAM, VISTA, B7-H4 (VTCN1), CCR1, LRRC25, PTAFR, SIRPB1, TLR2, TLR4, CD300LB, ATP1A3, CCR5, MUC1 (o MUC1-C), plexina A1, TNFRSF10B, STEAP1, CDCP1, PTK7, AXL, EDNRB, OLR1 y TYRP1", por lo tanto, no se evidencia en el capítulo descriptivo que el scFv se une a cualquiera de estos antígenos asociados a tumor, además, no se caracteriza estructuralmente dicho scFv. Se sugiere mencionar el antígeno concreto al cual se une el scFv y, asimismo, caracterizar el scFv por medio de su respectiva SEQ ID NO según lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Oficio N° 9251 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016028

Las reivindicaciones 33 a no son claras ni tienen sustento porque mencionan “*Un polipéptido que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) unido a un dominio constante de anticuerpo mediante una bisagra que comprende Ala-Ser, en donde el scFv comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera*”, “*en donde el dominio constante del anticuerpo comprende un dominio Fc del anticuerpo o una parte de este que sea suficiente para unirse a CD16*”, “*en donde el scFv se une a NKG2D o un antígeno asociado a un tumor*”, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante, además, no se evidencia una caracterización estructural del polipéptido reclamado, es decir, por medio de la SEQ ID NO. Se le recuerda al solicitante que debe incluir la caracterización estructural por medio de la SEQ ID NO:

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque reclama más de una reivindicación independiente por categoría inventiva. Se le sugiere al solicitante reclamar una reivindicación independiente de producto la cual contenga todas las características técnicas estructurales y funcionales esenciales, y en las reivindicaciones dependientes las características técnicas adicionales.

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. Toda vez que, la solicitud reclama “*Un polipéptido que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) unido a un dominio constante de anticuerpo mediante una bisagra que comprende Ala-Ser, en donde el scFv comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera*”, “*Una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión al antígeno que se une a un antígeno asociado a un tumor; (b) un segundo sitio de unión al antígeno que se une al mismo antígeno asociado al tumor que el primer sitio de unión al antígeno; (c) un tercer sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; y (d) una región constante del anticuerpo o una parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16, o un cuarto sitio de unión al antígeno que se una a CD16*”, “*Una proteína que comprende: (a) un sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; (b) un fragmento del receptor de linfocitos T (TCR) de unión al antígeno; y (c) una región constante del anticuerpo o una parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16, o un sitio de unión al antígeno adicional que se una a CD16*” o secuencias con al menos el 90% de identidad, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante, además, el experto en la materia tendría una carga excesiva para llegar al objeto de la invención tras prueba y error. No es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier polipéptido que tenga esa estructura o a una proteína que contenga dichos sitios de unión. Se le recuerda al solicitante que la misma descripción evidencia diferencias incluso entre formatos como F3'-TriNKET y F3-TriNKET y en la heterodimerización con las mutaciones en la región Fc.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

6. Unidad de invención



Oficio N° 9251 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016028

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 multiespecífica y, dado que, este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2016207273, US2005/0244416, cabe aclarar que, formatos BiKEs y TriNKET que se pueden unir a NKG2D, CD33 y/o CD16 ya habían sido divulgados en los documentos Branca M,A, *et al.*¹, Felices M, *et al.*², 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: Un polipéptido que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) unido a un dominio constante de anticuerpo mediante una bisagra que comprende Ala-Ser, en donde el scFv comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera (Reivindicaciones 1 a 40 completamente; 122 y 123 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión al antígeno que se une a un antígeno asociado a un tumor; (b) un segundo sitio de unión al antígeno que se une al mismo antígeno asociado al tumor que el primer sitio de unión al antígeno; (c) un tercer sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; y (d) una región constante del anticuerpo o una parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16, o un cuarto sitio de unión al antígeno que se una a CD16 (Reivindicaciones 41 a 66 completamente; 122 y 123 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Una proteína que comprende: (a) un sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; (b) un fragmento del receptor de linfocitos T (TCR) de unión al antígeno; y (c) una región constante del anticuerpo o una parte de esta que sea suficiente para unirse a CD16, o un sitio de unión al antígeno adicional que se una a CD16 (Reivindicaciones 67 a 122 completamente; 122 y 123 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

¹Branca M,A, *et al.* (2018). Nature Biotechnology's academic spinouts of 2017. *Nature biotechnology*. Volumen 36 (número 4). Recuperado desde : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621217/>

²Felices,M, *et al.* (2016). Generation of BiKEs and TriKEs to improve NK cell-mediated targeting of tumor cells. *Methods Mol Biol*. 1441: 333–346. doi:10.1007/978-1-4939-3684-7_28.

Oficio N° 9251 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016028

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de mayo de 2018, 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	WO2016207273	"Multispecific antigen binding proteins"	29 de diciembre de 2016
D2	US20050244416	"Bispecific antibody molecule"	03 de noviembre de 2005

D1³ divulga proteínas multiespecíficas que comprenden: (i) un primer dominio de unión a antígeno que se une a un receptor activador en una célula inmunitaria (por ejemplo, una célula efectora), en el que el receptor se selecciona de un polipéptido NKp46, NKp30, NKp44, CD137, CD3, CD8 y NKG2D, (ii) un segundo dominio de unión a antígeno que se une a un antígeno de interés expresado por un objetivo y un dominio Fc dimérico y se une al CD16A humano (Págs. 2 a 19, Revs. 1 a 44, Ejs. 2 a 17).

D2⁴ divulga anticuerpos biespecíficos que tienen un enlazador que comprende una secuencia de aminoácidos Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly (Párr. [0037], Reivs. 19 a 22, Ej. 3).

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.

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 (NC2021/0009100 del 12 de julio de 2021) refiere a: *"Un polipéptido que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) unido a un dominio constante de anticuerpo mediante una bisagra que comprende Ala-Ser, en donde el scFv comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera"*. 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
Un polipéptido que comprende	Una proteína multiespecífica que comprende (Págs. 2 a 19, Revs. 1 a 44, Ejs. 2 a 17)	Anticuerpo biespecífico (Reivs. 1 a 9, 19 a 22, Párrs. [0031-0042])
un fragmento variable monocatenario (scFv), en donde el scFv comprende un dominio	un fragmento variable monocatenario (scFv), en donde el scFv comprende un dominio	un fragmento variable monocatenario (scFv), en donde el scFv comprende un dominio

³<https://patents.google.com/patent/WO2016207273A2/en?q=wo2016207273>
⁴<https://patents.google.com/patent/US20050244416A1/en?q=us+20050244416>
Página 6 de 10

Oficio N° 9251 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016028

variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera, unido	variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera (Reivs. 1 a 44)	variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera (Reivs. 4 a 9, Párrs. [0031-0042])
mediante una bisagra que comprende Ala-Ser a	No menciona	Péptido de unión que comprende Ala-Ser (Reivs. 19 a 22, Párrs. [0031-0042])
un dominio constante de anticuerpo	un dominio constante de anticuerpo (Reivs. 1 a 44)	uno o dos dominios constantes o frgamentos Fab (Párrs. [0031-0042])

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una proteína multiespecífica que comprende: (i) un primer dominio de unión a antígeno que se une a un receptor activador en una célula inmunitaria (por ejemplo, una célula efectora), en el que el receptor se selecciona de un polipéptido NKp46, NKp30, NKp44, CD137, CD3, CD8 y NKG2D, (ii) un segundo dominio de unión a antígeno que se une a un antígeno de interés expresado por un objetivo y un dominio Fc dimérico y se une al CD16A humano (Págs. 2 a 19, Revs. 1 a 44, Ejs. 2 a 17).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la proteína multiespecífica divulgada en D1, consiste en que la solicitud específica que la bisagra de unión comprende Ala-Ser.

No hay evidencia de que el incluir específicamente en la bisagra Ala-Ser proporcione una proteína multiespecífica con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que proteínas multiespecíficas que se unen a diferentes antígenos como NKG2D o NKp46, Her2 y una región constante Fc que se une a CD16 para tratar el cáncer ya habían sido previstas en dicho documento (Págs. 2 a 4, Revs. 1 a 44, Ejs. 2 a 17).

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

Sin embargo, el incluir para la unión entre dominios un enlazador que comprenda Ala-Ser, ya está divulgado en D2 que se refiere a un enlazador que comprende una secuencia de aminoácidos Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Val-Phe-Pro-Leu-Ala-Pro-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly (Párr. [0037], Reivs. 19 a 22, Ej. 3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un enlazador que comprenda Ala-Ser del D2 en la proteína multiespecífica de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona las diferentes conformaciones de la proteína multiespecífica (Págs. 36 a 45). Cabe aclarar que, es conocido por la persona normalmente versada en la materia los diferentes formatos de las proteínas multiespecíficas como BiKES y TriKES⁵, asimismo, el diseño de anticuerpos con cambios en el residuo 44 del dominio variable de la cadena pesada y en el 100 del dominio variable de la cadena ligera por cisteínas, conectores flexibles como (G₄S)₄ y la

⁵Felices,M, et al. (2016). Generation of BiKES and TriKES to improve NK cell-mediated targeting of tumor cells. *Methods Mol Biol.* 1441: 333–346. doi:10.1007/978-1-4939-3684-7_28.

Oficio N° 9251 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016028

heterodimerización⁶. Además, D1 enseña composiciones farmacéuticas que comprenden la proteína multiespecífica (Reiv. 45) y una o más mutaciones en el dominio CH3 en las posiciones L351, T366, L368, P395, F405, T407 (o Y407) y/o K409 (Ej.2).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 40, 122 y 123 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la proteína multiespecífica de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016207273	1 a 40, 122 y 123	Nivel inventivo
D2	US20050244416	1 a 40, 122 y 123	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.

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

⁶Brinkmann U, et al. (2017). The making of bispecific antibodies. MABS. VOL. 9, NO. 2, 182–212
<http://dx.doi.org/10.1080/19420862.2016.1268307>

Oficio N° 9251 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016028

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0016028		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/034186		28 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
28/05/2018				x					
Solicitante									
DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	124 a 126	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		41 a 121 completamente; 122 y 123 parcialmente	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 40, 122 y 123
Palabras clave utilizadas	Multispecific, proteins, linker Ala-Ser, NKG2D, Her2, CD16, TriKEs, TriNKETs, NK cells, trispecifics, tumor antigen,
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/705, C07K 16/28

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⁾
EPO/ISA/IP5	WO20162072773	29/12/2016	1 a 40, 122 y 123	Págs. 2 a 19, Revs. 1 a 44, Ejs. 2 a 17	Y
	US20090304696	10/12/2009	-	-	A
	US20050244416	03/11/2005	1 a 40, 122 y 123	Párr. [0037], Reivs. 19 a 22, Ej. 3	Y
	US20170369595	28/12/2017	-	-	A
	WO2016100533	23/06/2016	-	-	A
	WO2006037960	13/04/2006	-	-	A
	Felices M, et al.	14/05/2016	-	-	A
EPO	Brinkmann U, et al.	10/01/2017	-	-	A
Google	Branca M,A, et al.	04/2018	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Felices,M, et al. (2016). Generation of BiKEs and TriKEs to improve NK cell-mediated targeting of tumor cells. <i>Methods Mol Biol.</i> 1441: 333–346. Recuperado desde: doi:10.1007/978-1-4939-3684-7 28. Branca M,A, et al. (2018). Nature Biotechnology's academic spinouts of 2017. <i>Nature biotechnology.</i> Volumen 36 (número 4). Recuperado desde : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621217/ Brinkmann U, et al. (2017). The making of bispecific antibodies. <i>MABS.</i> VOL. 9, NO. 2, 182–212. Recuperado desde: http://dx.doi.org/10.1080/19420862.2016.1268307			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con		



Oficio N° 9251 de 30 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016028

“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.	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: (28/05/2023)	

