

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 15893 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

Señores
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS CONTRA DLL3-CD3”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/064942

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de junio de 2019.

PRIORIDADES:

EP	18176888.8	9 de junio de 2018.
EP	18176889.6	9 de junio de 2018.
EP	19159321.9	26 de febrero de 2019.

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 1 de agosto de 2023 bajo el número NC2020/0015172, 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 y con mayor tolerancia dirigidos a cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), glioblastoma y otros tipos de tumores que expresan el ligando tipo Delta 3 (DLL3).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona proteínas de fijación multiespecíficas con un brazo de fijación a CD3 en linfocitos T y un brazo de fijación a DLL3 en la superficie celular de células tumorales.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 1 de agosto de 2023, radicado bajo el N° NC2020/0015172.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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,

Oficio N° 15893 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

- Las reivindicaciones 1, 12 y 19 no presentan sustento en la descripción porque, reclaman combinaciones de dominios de unión a DLL3/CD3 para los cuales no existe evidencia de su capacidad de unión a los antígenos (específicamente, los pares DLL3#1/CD3#2, DLL3#1/CD3#3, DLL3#2/CD3#2 y DLL3#2/CD3#3). Por lo que, se sugiere restringir a los anticuerpos obtenidos y probados en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 1, 12 y 19 no son concisas porque, corresponden a reivindicaciones independientes que reclaman la misma proteína de fijación multiespecífica. 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 como dependientes.
- Las reivindicaciones 19 a 27 no son concisas porque son redundantes, dado que, se refieren a la misma proteína multiespecífica que comprende un polipéptido que se fija a DLL3 y un polipéptido que se fija a CD3, la cual ya fue definida mediante sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales en las reivindicaciones 1 a 12. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones con características iguales y que se refieran a los mismos objetos.
- La reivindicación 27 no es concisa porque, en los numerales iii) y vi) reclama la misma proteína definida por las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 51 y 71. Se sugiere al solicitante no repetir materia.

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

5. 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 corresponde a proteínas de fijación multiespecíficas con un brazo de fijación a DLL3 en la superficie celular de células tumorales y un brazo de fijación a CD3 en linfocitos T y, dado que, este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2017021349 y US20150166661, 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 de fijación multiespecífica con un brazo de fijación DLL3 y un brazo de fijación a CD3, en donde:

- (a) el brazo de unión a DLL3, denominado DLL3#1, comprende una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, 2 y 3 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, 5 y 6 respectivamente; y,
- (b) donde el brazo de unión a CD3 comprende: (i) (CD3#1) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55, 56 y 57 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58, 59 y 60

Oficio N° 15893 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

respectivamente; o, (ii) (CD3#2) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, 62 y 63 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, 65 y 66 respectivamente; o, (iii) (CD3#3) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, 97 y 98 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99, 100 y 101 respectivamente.

Asimismo, incluye una proteína que comprende una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 73 y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 79, 80 o 105. Adicionalmente, incluye una molécula de ácidos nucleicos que codifica la proteína de unión a DLL3 y CD3; un vector de expresión; una célula huésped; un método para fabricar la proteína de unión a DLL3 y CD3; y, una composición farmacéutica (Reivindicaciones 1 a 28 parcialmente).

Grupo inventivo 2: una proteína de fijación multiespecífica con un brazo de fijación DLL3 y un brazo de fijación a CD3, en donde:

- (a) el brazo de unión a DLL3 denominado DLL3#2, comprende una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7, 8 y 9 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10, 11 y 12 respectivamente; y,
- (b) donde el brazo de unión a CD3 comprende: (i) (CD3#1) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55, 56 y 57 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58, 59 y 60 respectivamente; o, (ii) (CD3#2) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, 62 y 63 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, 65 y 66 respectivamente; o, (iii) (CD3#3) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, 97 y 98 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99, 100 y 101 respectivamente.

Asimismo, incluye una proteína que comprende una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 74 y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 79, 80 o 105.

Oficio N° 15893 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

Adicionalmente, incluye una molécula de ácidos nucleicos que codifica la proteína de unión a DLL3 y CD3; un vector de expresión; una célula huésped; un método para fabricar la proteína de unión a DLL3 y CD3; y, una composición farmacéutica (Reivindicaciones 1 a 28 parcialmente).

Grupo inventivo 3: una proteína de fijación multiespecífica con un brazo de fijación DLL3 y un brazo de fijación a CD3, en donde:

- (a) el brazo de unión a DLL3 denominado DLL3#3, comprende una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, 14 y 15 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16, 17 y 18 respectivamente; y,
- (b) donde el brazo de unión a CD3 comprende: (i) (CD3#1) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55, 56 y 57 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58, 59 y 60 respectivamente; o, (ii) (CD3#2) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, 62 y 63 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, 65 y 66 respectivamente; o, (iii) (CD3#3) una región variable de cadena liviana con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102; una LCCDR1, LCCDR2 y LCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, 97 y 98 respectivamente; y, una región variable de cadena pesada con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; una HCCDR1, HCCDR2 y HCCDR3 con una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99, 100 y 101 respectivamente.

Asimismo, incluye una proteína que comprende una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 75 y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 79, 80 o 105. Adicionalmente, incluye una molécula de ácidos nucleicos que codifica la proteína de unión a DLL3 y CD3; un vector de expresión; una célula huésped; un método para fabricar la proteína de unión a DLL3 y CD3; y, una composición farmacéutica (Reivindicaciones 1 a 28 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.

Oficio N° 15893 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 9 de junio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la modificación del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente el 02 de diciembre de 2020.*

(...)

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia originalmente reclamada”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado N° NC2020/0015172 el 1 de agosto de 2023, cumplen con lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión 486 y no amplían la materia originalmente divulgada.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones planteadas por artículo 30 sobre el capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(...) llamo en primer lugar la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como mencioné en el primer punto de este memorial.*

En particular, y con el único propósito de facilitar el trámite de la presente solicitud, se eliminaron las Reivindicaciones 3, 6, 7, 19, 20, 23, 24, y 37 y los términos “y/o”, “opcionalmente”, “preferentemente” y “más preferentemente” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio. Por lo tanto, considero superadas algunas de las objeciones generales relacionadas con las modificaciones mencionadas.

Por otra parte, respecto a la objeción por una supuesta falta de claridad de las Reivindicaciones 9, 10, 24 y 25 (antiguas Reivindicaciones 9, 10, 25 y 26), se incluyó la frase “en donde la numeración de los aminoácidos del dominio Fc está de acuerdo con el sistema de numeración EU” con el objetivo de dar mayor claridad a la materia reclamada, pues esto permite especificar las posiciones de las sustituciones reclamadas, ya que cada número corresponde a la posición en una cadena pesada de IgG1 según el sistema de numeración EU. Por lo tanto, considero superada la objeción relacionada.

Finalmente, respecto a la objeción en contra de la Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 18), considero importante señalar que dicha reivindicación ha sido modificada para definir las secuencias CDR para DLL3#1, DLL3#2, o DLL3#3 y CD3#1, CD3#2 o CD3#3. Así, la proteína reclamada ahora se encuentra definida por sus

Oficio N° **15893** de **28 de septiembre de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

características técnicas estructurales esenciales, las cuales corresponden a una generalización razonable de los Ejemplos del Capítulo Descriptivo y por lo mismo, considero que la objeción ha sido superada.

ii) Ahora bien, respecto a las objeciones relacionadas con una supuesta falta de suficiencia del Capítulo Descriptivo en relación con la materia reclamada, vale la pena señalar que el alcance de la Reivindicación 1 se limitó para referirse a proteínas de fijación al antígeno DLL3/CD3 i) a iii) con una primera unidad de fijación DLL3#1, DLL3#2 o DLL3#3 lo cual esta plenamente ejemplificado en el Capítulo Descriptivo (ver Figura 3A), con una segunda unidad de fijación que se une a CD3#1, CD3#2 o CD3#3, cada una definidas mediante sus CDRs, mientras otras reivindicaciones reclaman estructuras más particulares tales como VH/VL, scFab o cadenas polipeptídicas.

(...)

Considerando lo anterior, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por los inventores, y no debería existir obligación alguna de limitar únicamente a los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Adicionalmente, vale la pena mencionar que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. Por lo tanto, en el presente caso considero que la materia reclamada corresponde a una generalización razonable de los ejemplos presentados en la solicitud, y que por lo tanto es susceptible de ser reproducida por la persona medianamente versada en la materia a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos en el campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 (...)."

Al respecto, esta Oficina aclara que, pese a las modificaciones realizadas por el solicitante en el radicado N° NC2020/0015172 el 1 de agosto de 2023, las objeciones por falta de claridad, concisión y sustento persisten, dado que, como se menciona en numeral 4.2 del presente oficio, las reivindicaciones 1, 12 y 19 no presentan sustento en la descripción, dado que, reclaman combinaciones de dominios de unión a DLL3/CD3 para los cuales no existe evidencia de su capacidad de unión a los antígenos (específicamente, los pares DLL3#1/CD3#2, DLL3#1/CD3#3, DLL3#2/CD3#2 y DLL3#2/CD3#3).

Por su parte, las reivindicaciones 19 a 27 no son concisas, debido a que, reclaman la misma proteína multiespecífica que comprende un polipéptido que se fija a DLL3 y un polipéptido que se fija a CD3, la cual ya fue definida mediante sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales en las reivindicaciones 1 a 12.

De igual manera, las reivindicaciones 1, 12 y 19 no son concisas porque, corresponden a reivindicaciones independientes que reclaman la misma proteína de fijación multiespecífica. En este punto es importante aclarar que, por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás, si son verdaderas modalidades, se sugiere presentarlas como dependientes.

Finalmente, en el caso de la reivindicación 27 no presenta concisión dado que los numerales iii) y vi) reclama la misma proteína donde la primera cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a DLL3 que comprende un aminoácido

Oficio N° 15893 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

de secuencia SEQ ID NO: 51, y la segunda cadena polipeptídica comprende un scFab que se une específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71. En consecuencia, las objeciones por artículo 30 de la Decisión 486 se mantienen.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de unidad de invención de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“En respuesta a esta objeción, me permito llamar nuevamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como señalé en el primer punto de este escrito. En particular, se limitó la Reivindicación 1 para reclamar las proteínas de fijación al antígeno DLL3/CD3 i) a iii) con una primera unidad de fijación DLL3#1, DLL3#2 o DLL3#3 y con una segunda unidad de fijación que se une a CD3#1, CD3#2 o CD3#3, de esta forma, el concepto inventivo común de estas proteínas radica en su unión específica al dominio proximal de membrana de DLL3.*

(...)

Así las cosas, y en vista de las modificaciones realizadas, considero superada la objeción de unidad de invención, toda vez que la materia reclamada en las reivindicaciones hace referencia a un único concepto inventivo, proteínas de fijación al antígeno DLL3/CD3, el cual está definido por unas características estructurales particulares, las cuales se relacionan estructuralmente con las restantes modalidades configurando un único concepto común que no está anticipado por el arte previo (como se ilustra a continuación). Así, considero superada la objeción”.

Al respecto, esta Oficina aclara que, pese a las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el N° NC2020/0015172 el 1 de agosto de 2023, las objeciones planteadas en el Oficio N° 4090 de 15 de marzo de 2023 referentes a la falta de unidad de invención conforme al artículo 25 de la Decisión 486 persisten, en razón a que, las actuales reivindicaciones 1 a 28 reclaman más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos comunes a todas las invenciones; dado que, tienen como objeto proteínas de fijación multiespecíficas con un brazo de fijación a DLL3 en la superficie celular de células tumorales y un brazo de fijación a CD3 en linfocitos T, y dicho concepto ya es conocido en el estado de la técnica, particularmente, en los documentos WO2017021349 y US20150166661. Por lo tanto, teniendo en cuenta que, se reivindican proteínas de fijación multiespecíficas con un brazo de fijación DLL3 y un brazo de fijación a CD3 (denominados DLL3#1-CD3#1, DLL3#1-CD3#2, DLL3#1-CD3#3, DLL3#2-CD3#1, DLL3#2-CD3#2, DLL3#2-CD3#3, DLL3#3-CD3#1, DLL3#3-CD3#2 y DLL3#3-CD3#3), esta oficina encuentra que la solicitud no cumple el requisito de unidad de invención, porque comprende tres (3) diferentes grupos e invenciones, debido a que, aunque la descripción relacione la producción de proteínas multiespecíficas de unión a DLL3 y CD3, y en particular, unidades de fijación al antígeno que se fijan específicamente a DLL3; se evidencia que los polipéptidos de unión a DLL3 no comparten entre sí sus características técnicas esenciales estructurales, es decir, las secuencias de aminoácidos referidas para sus regiones variables de cadena pesada y ligera, y para sus 6 regiones determinantes de complementariedad (CDRs), son diferentes, como se evidencia en los alineamientos múltiples No. 1 y 2, que se presentan a continuación:

LCDR1

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

DLL3_1_LV_CDR1_1	RASQSVSSNFLV	12
DLL3_2_LV_CDR1_7	RASQGISN-YLA	11
DLL3_3_LV_CDR1_13	RASQGISN-YLV	11
	****.:*.:*.	

Página 7 de 11

Oficio N° 15893 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: DLL3_1_LV_CDR1_1	100.00	54.55	63.64
2: DLL3_2_LV_CDR1_7	54.55	100.00	90.91
3: DLL3_3_LV_CDR1_13	63.64	90.91	100.00

LCDR2

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

DLL3_1_LV_CDR2_2	GASTRAS	7
DLL3_2_LV_CDR2_8	AASSLQS	7
DLL3_3_LV_CDR2_14	AVSSLYS	7
	..*:	*

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: DLL3_1_LV_CDR2_2	100.00	42.86	28.57
2: DLL3_2_LV_CDR2_8	42.86	100.00	71.43
3: DLL3_3_LV_CDR2_14	28.57	71.43	100.00

LCDR3

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

DLL3_1_LV_CDR3_3	QQYGDSPYT	9
DLL3_2_LV_CDR3_9	LQHNSSPYT	9
DLL3_3_LV_CDR3_15	LQHDSYPYT	9
	*:..	***

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: DLL3_1_LV_CDR3_3	100.00	55.56	44.44
2: DLL3_2_LV_CDR3_9	55.56	100.00	77.78
3: DLL3_3_LV_CDR3_15	44.44	77.78	100.00

HCDR1

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

DLL3_1_HV_CDR1_4	GNTFTNYMH	10
DLL3_2_HV_CDR1_10	GYTFTSYMH	10
DLL3_3_HV_CDR1_16	GYTFTSYVH	10
	* ***,**,*	

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: DLL3_1_HV_CDR1_4	100.00	80.00	70.00
2: DLL3_2_HV_CDR1_10	80.00	100.00	90.00
3: DLL3_3_HV_CDR1_16	70.00	90.00	100.00

HCDR2

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

DLL3_1_HV_CDR2_5	IIDPSVGSKSYAQKFLG	17
DLL3_2_HV_CDR2_11	IINPSGGSTSYAQKFQG	17
DLL3_3_HV_CDR2_17	IINPGGGTTSYAQKFLG	17
	.*. *: *** *	

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: DLL3_1_HV_CDR2_5	100.00	76.47	70.59
2: DLL3_2_HV_CDR2_11	76.47	100.00	82.35
3: DLL3_3_HV_CDR2_17	70.59	82.35	100.00

Oficio N° 15893 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

HCDR3

CLUSTAL 0(1.2.4) multiple sequence alignment

```
DLL3_1_HV_CDR3_6      AGKRFGESYFDY---- 12
DLL3_2_HV_CDR3_12     -GEAVGGNYYYYGMDV 15
DLL3_3_HV_CDR3_18     -GEAVTGNFYFYGMDV 15
                        *: . . *: *
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: DLL3_1_HV_CDR3_6	100.00	36.36	36.36
2: DLL3_2_HV_CDR3_12	36.36	100.00	86.67
3: DLL3_3_HV_CDR3_18	36.36	86.67	100.00

Alineamiento No. 1: Entre las secuencias de aminoácidos referidas para las regiones determinante de complementariedad (CDRs) de las regiones variables de cadena ligera y pesada, LCDR1-LCDR2-LCDR3 y HCDR1-HCDR2-HCDR3, donde se evidencia que entre cada CDR de cada anticuerpo no comparten características técnicas estructurales.

REGIÓN VARIABLE DE CADENA LIGERA

CLUSTAL 0(1.2.4) multiple sequence alignment

```
DLL3_1_LV_37      EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSNFLVWYQQKPGQAPRPLIYGASTRASGIP 60
DLL3_2_LV_39      DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRASQGI-SNYLAWFQQKPGKVPEPLIYAASSLQSGVP 59
DLL3_3_LV_41      DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRASQGI-SNYLVWFQQKPGKAPKRLIYAVSSLYSGVP 59
                  :* :*****: * * *: .*:*****: :*: .*:*****: .*. ****. *: :*: *
                  :* :*****: * * *: .*:*****: :*: .*:*****: .*. ****. *: :*: *

DLL3_1_LV_37      DRFSGSGSGADFTLTISRLEPEDFALYYCQQYGDSPYTFGQGTTLLEIK 108
DLL3_2_LV_39      SRFSGSGSVTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSPYTFGQGTKLEIK 107
DLL3_3_LV_41      SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHDSYPYTFGQGTKLEIK 107
                  .***** :***** *:***** *** *:.. ***** .****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: DLL3_1_LV_37	100.00	65.42	65.42
2: DLL3_2_LV_39	65.42	100.00	91.59
3: DLL3_3_LV_41	65.42	91.59	100.00

REGIÓN VARIABLE DE CADENA PESADA

CLUSTAL 0(1.2.4) multiple sequence alignment

```
DLL3_1_HV_38      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGNTFTNYYMHWRQAPGPGLEWMGIIDPSVGSKSY 60
DLL3_2_HV_40      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGGTSTY 60
DLL3_3_HV_42      QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVHWVRQAPGQGLEWMVIINPGGGTTSY 60
                  *****:***** *:***** ***:***** ***** *: .*: *
                  *****:***** *:***** ***:***** ***** *: .*: *

DLL3_1_HV_38      AQKFLGRVTIARDTSTSTVFLDLYSLRSEDTAVYFCARAGKRFGESY--FDYWGGQGLTV 117
DLL3_2_HV_40      AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARGEAVGGNYYYYGMDVWGQGTTV 120
DLL3_3_HV_42      AQKFLGRVTMTRDTSTNTVYMEKSLRSEDTAVYYCARGEAVTGNFYFYGMDVWGQGTTV 120
                  **** *:*****:***** .*: :* *****:****. *: : :* ***** *
```

```
DLL3_1_HV_38      TVSS      121
DLL3_2_HV_40      TVSS      124
DLL3_3_HV_42      TVSS      124
                  ****
```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: DLL3_1_HV_38	100.00	80.17	76.03
2: DLL3_2_HV_40	80.17	100.00	92.74
3: DLL3_3_HV_42	76.03	92.74	100.00

Alineamiento No. 2: Entre las secuencias de aminoácidos referidas para las regiones variables de cadena ligera (VL) y pesada (VH), donde se evidencia que entre cada VL y VH de cada polipéptido de unión a DLL3 no comparten características técnicas estructurales.

Oficio N° **15893** de **28 de septiembre de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

Así pues, conforme a los datos arrojados por los alineamientos múltiples y matrices de porcentajes de identidad, es posible establecer que aunque los polipéptidos de unión a DLL3 (DLL3#1, DLL3#2 y DLL3#3) se unan al péptido proximal de membrana, sus características técnicas esenciales estructurales difieren entre sí, y por consiguiente los efectos técnicos de cada una de las proteínas es diferente (Ejemplos 4B, 9 y 10).

En consecuencia, como se menciona en el numeral 5 del presente oficio, se objeta por Artículo 25 el capítulo reivindicatorio modificado y, por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad se realizó para el grupo inventivo 1, que corresponde a una proteína de fijación multiespecífica con un brazo de fijación DLL3 y un brazo de fijación a CD3, en donde el brazo de unión a DLL3, es el denominado DLL3#1, y el brazo de unión a CD3 se selecciona de los polipéptidos denominados CD3#1, CD3#2 o CD3#3. Adicionalmente, incluye una proteína que comprende una primera cadena de polipéptidos que se fija específicamente a DLL3 que comprende una secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 73 y una segunda cadena de polipéptidos que se fija específicamente a CD3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 79, 80 o 105. Asimismo, incluye una molécula de ácidos nucleicos que codifica la proteína de unión a DLL3 y CD3; un vector de expresión; una célula huésped; un método para fabricar la proteína de unión a DLL3 y CD3; una composición farmacéutica, donde dicha materia corresponde a aquella reclamada en las reivindicaciones 1 a 28 parcialmente.

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

Oficio N° 15893 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015172

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad					
NC2020/0015172		1°		2°	X	3°	Revoca
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)					
PCT/EP2019/064942		7 de junio de 2019					
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación	
9 de junio de 2018				X			
Solicitante							
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH							
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:							
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	Reivindicaciones 1 a 28 parcialmente

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 28
Palabras clave utilizadas	bispecific antibodies, DLL3, CD3, SEQ ID NO: 1-6, 37, 38, 55-66, 67, 68, 70, 73, 79, 80, 96-103, 105.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, A61K 39/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	CO NC2018/0000877	29/01/2018	-	-	A
ISA	WO2013126746	29/08/2013	-	-	A
	WO2014125273	21/08/2014	-	-	A
	WO2017021349	09/02/2017	-	-	A
JPO	JP2015509947	02/04/2015	-	-	A
	JP2016513094	12/05/2016	-	-	A
	Li, J., et al.	02/03/2017	-	-	A
USPTO	US2010322935	23/12/2010	-	-	A
	US2014072581	13/03/2014	-	-	A
	US2014348839	27/11/2014	-	-	A
	US2016032006	04/02/2016	-	-	A
	US2017002097	05/01/2017	-	-	A
	US2017037130	09/02/2017	-	-	A
	US2017275373	28/09/2017	-	-	A
	US2019330366	31/10/2019	-	-	A
The Lens	US2015166661	18/06/2015	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

Li, J., et al. (2017). Membrane-Proximal Epitope Facilitates Efficient T Cell Synapse Formation by Anti-FcRH5/CD3 and Is a Requirement for Myeloma Cell Killing. *Cancer Cell*. Vol. 31, No. 3, Págs. 383 – 395.
Recuperado desde: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.02.001>

⁽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: (29/08/2023)

