

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16673 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

Señores
XYPHOS BIOSCIENCES INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: "RECEPTORES NKG2D NO NATURALES QUE NO SEÑALIZAN DIRECTAMENTE LAS CÉLULAS A LAS QUE SE UNEN"
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/059846
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de noviembre de 2019.
PRIORIDAD: US 62/755,776 5 de noviembre 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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de diseñar un receptor sustituto de alta afinidad para la administración a la célula de mamífero de un átomo o molécula heteróloga unida a los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados, que no active ni señalice directamente dicha célula.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un receptor NKG2D modificado no natural, en donde el receptor se une a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D, pero no a ligandos naturales de NKG2D.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 3 de junio de 2021 según el Radicado N° NC2021/0007302.

3. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 7 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que a pesar de que se encuentran encabezadas en términos de un receptor NKG2D modificado no natural o una molécula heteróloga, dichas moléculas carecen de características técnicas esenciales estructurales y, se definen en términos de que el receptor cuando se encuentra unido a una célula de mamífero sirve como un receptor sustituto de alta afinidad para la administración a la célula de un átomo o molécula heteróloga unida a los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados, en donde el receptor NKG2D modificado no activa ni señaliza directamente la célula de mamífero, en donde la molécula heteróloga cuando se administra a la célula de mamífero por los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados, puede activar o señalizar la célula a través de sus respectivas subunidades de receptor sobre o en la célula de mamífero, en donde el átomo o molécula heteróloga cuando se administra a la célula de mamífero por los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados, puede

Oficio N° **16673** de **11 de octubre de 2023**

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

afectar directamente a la célula de mamífero independiente de cualquier receptor sobre o en la célula que no sea el receptor NKG2D modificado no natural, en donde el átomo o molécula heteróloga cuando se administra a la célula de mamífero por un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado, se puede internalizar por la célula de mamífero, en donde el átomo o molécula heteróloga internalizada ya sea unida o no unida al dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado afecta a la célula de mamífero, en donde el átomo o molécula heteróloga cuando se administra a la célula de mamífero por un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado, se puede internalizar por la célula de mamífero, en donde el átomo o molécula heteróloga internalizada ya sea unida o no unida al dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado afecta a la célula de mamífero; en donde cuando se administra a la célula de mamífero por los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados puede dañar la célula por emisión de energía o interrumpir la membrana celular, tal como promover la formación de un complejo de ataque macromolecular dependiente del complemento. Por consiguiente, dichas referencias se relacionan directamente con el uso del receptor NKG2D modificado no natural reclamado en la presente invención.

En consecuencia, las reivindicaciones 9 a 11 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que a pesar de que se encuentran encabezadas en términos de los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales, dicha molécula carece de características técnicas esenciales estructurales y se define en términos de que a estos dominios se les une un átomo o molécula heteróloga, en donde el átomo o molécula heteróloga cuando se administra a la célula de mamífero por un dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado, se puede internalizar por la célula de mamífero, en donde el átomo o molécula heteróloga internalizada ya sea unida o no unida al dominio $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificado afecta a la célula de mamífero, en donde el átomo o molécula heteróloga proporciona a la célula de mamífero una función de direccionamiento o dirección que promueve la administración de la célula de mamífero a una célula que porta la diana o superficie que porta la diana sin conducir directamente a la activación de la célula de mamífero cuando alcanza su superficie o entorno dirigido. Por consiguiente, dichas referencias se relacionan directamente con el uso del receptor NKG2D modificado no natural y con el uso de los dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales reclamados en la presente invención.

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:

- La reivindicación 8 no es clara porque no define un receptor NKG2D modificado no natural en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir indicando la estructura aminoácida exacta (Con su respectivo SEQ ID No.) que lo caracteriza. Se le recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas de la molécula reclamada, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Oficio N° 16673 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

- La reivindicación 8 no presenta sustento en la descripción porque define un receptor NKG2D modificado no natural en términos de que este está *“unido a una célula de mamífero en donde un dominio coestimulante se une intracelularmente al receptor NKG2D modificado sin la presencia de un dominio de CD3-zeta activo, en donde el receptor se une a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no ligandos naturales de NKG2D”*, definición que abarca un sinnúmero de posibilidades estructurales las cuales no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante y resultan especulativas frente a la capacidad del receptor para no activar ni señalar directamente una célula de mamífero. Aunado a lo anterior, el receptor NKG2D modificado se encuentra definido en términos de los resultados que se pretenden alcanzar dan cuenta de la actividad de dicha molécula. Por lo tanto, la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los receptores NKG2D modificados no naturales que se encuentren soportados en la descripción.

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

4.2. 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. En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 8 - Radicado N° NC2021/0007302 el 3 de junio de 2021), no presenta evidencia técnica concreta y explícita que le permita reclamar “cualquier” receptor NKG2D modificado no natural caracterizado por “cualquier” estructura aminoácida unido a una célula de mamífero en donde un dominio coestimulante se une intracelularmente al receptor NKG2D modificado sin la presencia de un dominio de CD3-zeta activo, en donde el receptor se une a dominios $\alpha 1$ - $\alpha 2$ modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no ligandos naturales de NKG2D. En este punto, se le aclara al solicitante que el capítulo descriptivo evidencia la generación de receptores NKG2D modificados caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 a 35 (Párr. [0055] - Figs. 1A-B).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de noviembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2017024131	“Insertable variable fragments of antibodies and modified $\alpha 1$ - $\alpha 2$ domains of NKG2D ligands, and non-natural NKG2D ligands that bind non-natural NKG2D receptors”	09 de febrero de 2017

Oficio N° 16673 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

D1¹ divulga la producción de polipéptidos que tienen propiedades de unión a antígeno específicas de dominios Fv, por ejemplo, fragmentos variables insertables de anticuerpos y dominios α1-α2 modificados de ligandos NKG2D (Resumen).

6. 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.

6.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 8 (NC2021/0007302 del 3 de junio de 2021) refiere a: *“Un receptor NKG2D modificado no natural unido a una célula de mamífero en donde un dominio coestimulante se une intracelularmente al receptor NKG2D modificado sin la presencia de un dominio de CD3-zeta activo, en donde el receptor se une a dominios α1-α2 modificados no naturales de ligandos NKG2D pero no ligandos naturales de NKG2D”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un receptor NKG2D modificado no natural	Receptor NKG2D doble mutante que comprende las sustituciones Y152A y Y199A (Páginas 8 y 9, Párr. [0027] - Fig. 18 - Página 58, Reiv. 14).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 8 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona un dominio α1-α2 modificado, no natural, de una molécula de ligando de NKG2D natural que comprende al menos un 80% de identidad con el dominio α1-α2 natural, en el que el dominio α1-α2 modificado tiene uno o más aminoácidos del dominio α1-α2 natural reemplazados y, en donde la modificación aumenta su afinidad de unión a un ectodominio del receptor NKG2D no natural, en donde el ectodominio del receptor NKG2D no natural tiene una afinidad por los ligandos NKG2D naturales que es menor que la afinidad del ectodominio del receptor NKG2D natural por los ligandos NKG2D naturales. Aunado a lo anterior, se indica que el ectodominio del receptor NKG2D no natural está unido a una célula de mamífero, en el que la célula es un linfocito humano (Página 57, Reiv. 1 – Página 58, Reiv. 14 a 16).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017024131	8	Novedad

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

¹<https://patents.google.com/patent/WO2017024131A1/en?q=WO2017024131>
Página 4 de 7



Oficio N° 16673 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

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° 16673 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0007302		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/059846		5 de noviembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 05/11/2018				Prioridad X			Presentación		
Solicitante XYPHOS BIOSCIENCES INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	1 a 7, 9 a 11	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				8					
Palabras clave utilizadas				Non-natural NKG2D mutant, Non-natural nkg2d receptors, non-natural α1-α2 domains of NKG2D ligands, modified NKG2D receptor, SEQ ID NO: 18-35.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 14/705, C07K 14/74, A61K 35/17, A61P 35/00					
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	NC2020/0010345	21/08/2020	-	-				A	
	NC2020/0013140	21/10/2020	-	-				A	
ISA/US/CN	WO2007066109	14/06/2007	-	-				A	
	US2017204372	20/07/2017	-	-				A	
	US2018134765	17/05/2018	-	-				A	
CN	US2016159882	09/06/2016	-	-				A	
	CN107810267	16/03/2018	-	-				A	
PatBase/EPO	WO2017024131	09/02/2017	8	(Página 8, Párr. [0027] - Fig. 18 - Página 58, Reiv. 14). (Página 57, Reiv. 1 – Página 58, Reiv. 14 a 16).				X	
EPO	WO2017136818	10/08/2017	-	-				A	
	WO2018183385	04/10/2018	-	-				A	
	Culpepper D. J. et al., <i>Molecular Immunology</i>	01/01/2011	-	-				A	
PatBase	WO16100375	23/06/2016	-	-				A	
	WO17136818	10/08/2017	-	-				A	
	US2006280755	14/12/2006	-	-				A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Culpepper D. J. et al., 2011. Systematic mutation and thermodynamic analysis of central tyrosine pairs in polyspecific NKG2D receptor interactions. <i>Molecular Immunology</i> , 20110101 PERGAMON, GB. Vol: 48, Nr: 4, Page(s): 516 – 523. Recuperado desde: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161589010005870 .							
⁽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 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				



Oficio N° 16673 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0007302

“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.	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: (12/09/2023)	