

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

Oficio N° 16678 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

Señores
DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNAS DE UNIÓN MULTIESPECÍFICAS QUE SE UNEN A BCMA, NKG2D Y CD16 Y MÉTODOS DE USO”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/045632

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de agosto de 2019.

PRIORIDAD: US 62/716,207 8 de agosto 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 17 de diciembre de 2021 bajo el número NC2021/0017400, 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 de cánceres que expresan la proteína BCMA.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión al antígeno que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) que se une a NKG2D; (b) un segundo sitio de unión al antígeno que se une a otro antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA); y (c) un dominio Fc del anticuerpo o una parte de este suficiente para unirse a CD16, o un tercer sitio de unión al antígeno que se une a CD16

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0017400 presentado el 17 de diciembre de 2021.

4. Excepción de Patentabilidad

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

“No serán patentables:

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

Oficio N° 16678 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 55 a 57 no es patentable, toda vez que, reclaman un método de tratamiento en un paciente con cáncer.

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: "PROTEÍNA DE UNIÓN MULTIESPECÍFICA QUE SE UNE A BCMA, NKG2D Y CD16".

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,

La reivindicación 1 no es clara porque reclama una proteína multiespecífica que se une a BCMA, NKG2D y CD16, pero no indica las características técnicas esenciales de dicha proteína como su secuencia. Se sugiere incluir la SEQ ID NO: y demás características técnicas esenciales estructurales de la proteína multiespecífica como es el caso de la SEQ ID NO para cada uno de los dominios de unión a antígeno y las CDRs de región variable de cadena pesada y liviana de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Además, menciona "o una porción del mismo suficiente para unirse a CD16", pero no es claro a qué se refiere dicha expresión, se sugiere realizar las aclaraciones respectivas. Adicionalmente, no es clara porque menciona "en donde el scFv que se une a NKG2D está unido al extremo C-terminal del dominio Fc del anticuerpo o una porción del mismo suficiente para unirse a CD16, o un tercer sitio de unión a antígeno que se une a CD16 mediante un enlazador flexible que comprende Gly o Ser", pero no menciona cuál es el enlazador flexible. Se sugiere mencionar cuál es el enlazador flexible y su SEQ ID NO: en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 2 no es clara porque menciona "que comprende además un sitio de unión al antígeno adicional que se une a BCMA", pero no menciona las características esenciales del sitio adicional de unión al antígeno que se une a BCMA. Se sugiere mencionar cuáles son las características técnicas esenciales del sitio de unión adicional a BCMA y su SEQ ID NO:.

Las reivindicaciones 8 a 10 y 16 no son claras porque mencionan "o una parte de este suficiente para unirse a", pero no es claro a qué se refiere dicha expresión. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Oficio N° 16678 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

La reivindicación 9 no es clara porque menciona *“un tercer sitio de unión al antígeno que se une a CD16 mediante una bisagra que comprende Ala-Ser”*, pero no menciona cuáles son las características técnicas esenciales de la bisagra. Se sugiere mencionar las características técnicas esenciales de la bisagra que comprende Ala-Ser y su SEQ ID NO:.

La reivindicación 21 menciona características técnicas esenciales de la proteína multiespecífica y por tanto deberían estar incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir las características técnicas esenciales mencionadas en la reivindicación 21, dentro de la reivindicación independiente 1.

La reivindicación 21 no es clara porque la SEQ ID NO: 160 comprende aminoácidos variables que no están definidos en la reivindicación. Se sugiere especificar a qué corresponden dichas posiciones variables.

La reivindicación 31 no es clara porque la SEQ ID NO: 179 comprende aminoácidos variables que no están definidos en la reivindicación. Se sugiere especificar a qué corresponden dichas posiciones variables.

La reivindicación 32 menciona características técnicas esenciales de la proteína multiespecífica y por tanto deberían estar incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir las características técnicas esenciales mencionadas en la reivindicación 32, dentro de la reivindicación independiente 1.

Las reivindicaciones 22 a 24, 33 a 38, 40 y 41 no son claras porque mencionan *“al menos un 90% idéntico”* o *“al menos un 95% idéntico”* lo cual generaría muchas permutaciones de proteína que no han sido exploradas por el solicitante. Se sugiere eliminar dichos porcentajes de identidad y mencionar únicamente la SEQ ID NO: de los sitios de unión en concordancia con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 41 no es clara porque menciona *“donde el dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica al dominio Fc de la IgG1 humana y difiere en una o más posiciones seleccionadas del grupo que consiste en Q347, Y349, T350, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411 y K439”* pero no menciona cuál es la SEQ ID NO: del dominio Fc que comprende la o las sustituciones de aminoácidos, además, la expresión *“una o más posiciones”* es imprecisa y generaría muchas permutaciones de dominio Fc que no son explorados para la proteína reclamada en la solicitud. Se sugiere mencionar la SEQ ID NO: del dominio Fc reclamado.

La reivindicación 47 no es clara porque menciona *“las secuencia”* cuando debería ser *“las secuencias”*, se sugiere realizar las correcciones respectivas.

Las reivindicaciones 48 a 51 no son claras porque reclaman una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, 95% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 162, pero una secuencia con dichos porcentajes de identidad daría lugar a varias permutaciones de proteínas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere eliminar dichos porcentajes de identidad y reclamar únicamente la SEQ ID NO: que corresponde a la proteína y que encuentra sustento en la descripción.

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

5.3. Descripción

Oficio N° 16678 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

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

“(…) c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior”

La descripción no es clara porque en el párrafo [0100] que se refiere a la estructura de la proteína multiespecífica reclamada no es clara cada una de las partes, en primer lugar, se indica que el primer polipéptido “es decir scFv que se une a F4-BCMAFc-AJchainB-NKG2D (SEQ ID NO:162)”, pero no se entiende si el scFv comprende la SEQ ID NO: 162, o si el ScFv se une a la SEQ ID NO: 162. Posteriormente menciona “*forman un primer fragmento Fab dirigido a BCMA*”, lo cual daría a entender que la SEQ ID NO: 162 hace parte de la proteína reclamada en la solicitud, por tanto, no debería ser que se una a dicha secuencia. También indica que el ScFv que se une a F4-BCMAFc-AJchainB-NKG2D comprende la parte de cadena pesada (VH-CH1) conectada a un dominio Fc (bisagra-CH2- CH3), pero no es claro cuál es la SEQ ID NO: de la cadena pesada y ligera. Tampoco es claro, porque menciona que el tercer polipéptido es Anti-BCMA-Whole LC que junto al primer polipéptido forman un primer fragmento Fab dirigido a BCMA. Pero más adelante en el párrafo [0102] menciona “*El segundo polipéptido, es decir, Anti-BCMA VH-CH1-Fc, y el cuarto polipéptido, es decir, Anti-BCMA-Whole LC, forma un segundo fragmento Fab de unión a BCMA*” de esta forma, no es claro si Anti-BCMA-Whole LC es el tercer o el cuarto polipéptido, o si el tercer y cuarto polipéptido son el mismo. Y si siempre se requiere que haya un cuarto polipéptido. Adicionalmente, no es claro cuál es el fragmento de unión a CD16 en la estructura descrita.

Además, en la descripción no es claro cuáles fueron las secuencias de la proteína multiespecífica usada en los ejemplos. Porque se mencionan varias secuencias a lo largo de la descripción, pero no se especifica la estructura probada en los ejemplos.

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.

5.4. Listado de secuencias

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesario presentar las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias” de acuerdo con el estándar ST. 25, para dar cumplimiento a lo establecido. Dado que no se evidencia un listado de secuencias en los documentos presentados.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de agosto de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 16678 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

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	Gantke, T., et al. <i>Protein engineering, design & selection: PEDS</i>	“Trispecific antibodies for CD16A-directed NK cell engagement and dual-targeting of tumor cells”	9 de septiembre de 2017
D2	US20170368169A1	“Multispecific and multifunctional molecules and uses thereof”	28 de diciembre de 2017

D1¹ divulga un nuevo formato de anticuerpo tetravalente trispecífico dirigido a CD16A (FcγRIIIa), capaz de redirigir la citotoxicidad de las células NK a dos antígenos expresados en la superficie usando un sistema modelo *in vitro* basado en BCMA/CD200 (Abstract).

D2² divulga una proteína multiespecífica que comprende un fragmento dirigido a tumor que se une a un antígeno canceroso; y dos o todos de un acoplador de células inmunitarias elegido entre un acoplador de células NK, un acoplador de células T, un acoplador de células B, un acoplador de células dendríticas o un acoplador de células de macrófagos; además de una molécula de citocina; y una fracción modificadora del estroma (Reiv. 1).

7. 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.

7.1. 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 (Radicado NC2021/0017400 del 17 de diciembre de 2021) se refiere a: “Una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión al antígeno que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) que se une a 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	D2
Una proteína que comprende:	Una proteína multiespecífica que comprende: (Todo el documento)).	Una proteína multiespecífica que comprende: (Reiv. 1).
(a) un primer sitio de unión al antígeno que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) que se une a NKG2D;	Un sitio de unión al antígeno CD200 (Abstract, Fig. 4A).	Dos o todos de un acoplador de células inmunitarias elegido entre un acoplador de células NK, un acoplador de células T, un acoplador de células B, un acoplador de células dendríticas o un

¹Gantke, T., et al. (2017). Trispecific antibodies for CD16A-directed NK cell engagement and dual-targeting of tumor cells. *Protein engineering, design & selection: PEDS*, 30(9), 673–684. Recuperado desde: <https://academic.oup.com/peds/article/30/9/673/4084347?login=false>
²<https://patentimages.storage.googleapis.com/33/f5/44/10be3aaf726675/US20170368169A1.pdf>



Oficio N° 16678 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

		acoplador de células de macrófagos (Reiv. 1). Donde, el acoplador de célula NK es seleccionado desde un anticuerpo o ligando que se une a NKp30, NKp40, NKp44, NKp46, NKG2D, DNAM1, DAP10, CD16a, CD16b, CRTAM, CD27, PSGL1, CD96, CD100, NKp80, CD244, SLAMF6, SLAMF7, KIR2DS2, KIR2DS4, KIR3DS1, KIR2DS3, KIR2DS5, KIR2DS1, CD94, NKG2C, NKG2E, o CD160 (Reiv. 29).
(b) un segundo sitio de unión al antígeno que se une a otro antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA); y	Un segundo sitio de unión al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) (Abstract, Fig. 4A).	una fracción dirigida a tumores que se une a un antígeno canceroso (Reiv. 1). Donde el antígeno del cáncer es un antígeno hematológico elegido entre CD19, CD33, CD47, CD123, CD20, CD99, CD30, BCMA, CD38, CD22, SLAMF7 o NY-ESO1 (Reiv. 38).
(c) un dominio Fc del anticuerpo o una parte de este suficiente para unirse a CD16, o un tercer sitio de unión al antígeno que se une a CD16	Y un tercer dominio de unión Fc del anticuerpo que se une a CD16 (Abstract; Fig. 4A).	Donde, el acoplador de célula NK es seleccionada desde un anticuerpo o ligando que se une a NKp30, NKp40, NKp44, NKp46, NKG2D, DNAM1, DAP10, CD16a, CD16b, CRTAM, CD27, PSGL1, CD96, CD100, NKp80, CD244, SLAMF6, SLAMF7, KIR2DS2, KIR2DS4, KIR3DS1, KIR2DS3, KIR2DS5, KIR2DS1, CD94, NKG2C, NKG2E, o CD160 (Reiv. 29).
en donde el scFv que se une a NKG2D está unido al extremo C-terminal del dominio Fc del anticuerpo,	La proteína triespecífica se diseñó como un conjunto de polipéptidos de diferentes tamaños, heterodimerizados mediante emparejamiento entre cadenas de un motivo central, donde los dominios scFv específicos de la diana, anti-BCMA y anti-CD200, se fusionaron con los extremos N y C de la cadena. Las cadenas VL y VH anti-CD16A se distribuyeron en diferentes polipéptidos (Fig. 4A).	En donde el primer polipéptido comprende, en la orientación N a C, un resto dirigido a tumor que comprende un VH-CH1 de una molécula Fab, conectado a una molécula de citocina, un resto modificador del estroma o un acoplador de células inmunitarias; y el segundo polipéptido comprende en la orientación N a C, una VL-CL de la molécula Fab (Reiv. 141, Figs. 1A a 1C).

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 particularmente un anticuerpo tetravalente triespecífico que está dirigido a CD16, al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) y CD200, donde dicha proteína triespecífica se diseñó como un conjunto de polipéptidos de diferentes tamaños, heterodimerizados mediante emparejamiento entre cadenas de un motivo central, donde los dominios scFv específicos de la diana, anti-BCMA y anti-CD200, se fusionaron con los extremos N y C de la cadena

Oficio N° 16678 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

y las cadenas VL y VH anti-CD16A se distribuyeron en diferentes polipéptidos (Fig. 4A; Pág. 675, sección - Plasmid construction). D1 también divulga una composición farmacéutica que comprende la proteína multiespecífica (Pág. 676, sección – Analysis of protein stability).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la proteína divulgada en D1, consiste en que la proteína comprende un sitio de unión a NKG2D.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un sitio de unión a NKG2D proporcione una proteína con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que una proteína multiespecífica que se une a un antígeno de BCMA, un segundo antígeno que es CD200 y un tercer antígeno que es CD16 que permita una unión bivalente de células diana biespecíficas con alta potencia a nivel *in vitro*, lo que sugiere que el anticuerpo trispecífico sea usado de doble focalización para redirigir la citotoxicidad de las células NK con una mayor selectividad y permitir la focalización en antígenos de tumores sólidos, ya había sido prevista en dicho documento (Abstract, Fig. 4A, Pág. 679 a 680, sección - Dual-targeting of antigen double-positive cells with aTriFlex antibodies for selective NK cell-mediated lysis).

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 alternativa?

Sin embargo, incluir un sitio de unión a NKG2D en una proteína multiespecífica para tratar cáncer, ya está divulgado en D2 que se refiere a una proteína multiespecífica que comprende una fracción dirigida a tumores que se une a un antígeno canceroso (Reiv. 1). Donde el antígeno del cáncer es un antígeno hematológico elegido entre CD19, CD33, CD47, CD123, CD20, CD99, CD30, BCMA, CD38, CD22, SLAMF7 o NY-ESO1 (Reiv. 38). La proteína comprende también dos o todos de un acoplador de células inmunitarias elegido entre un acoplador de células NK, un acoplador de células T, un acoplador de células B, un acoplador de células dendríticas o un acoplador de células de macrófagos (Reiv. 1). Donde, el acoplador de célula NK es seleccionado desde un anticuerpo o ligando que se une a Nkp30, Nkp40, Nkp44, Nkp46, NKG2D, DNAM1, DAP10, CD16a, CD16b, CRTAM, CD27, PSGL1, CD96, CD100, Nkp80, CD244, SLAMF6, SLAMF7, KIR2DS2, KIR2DS4, KIR3DS1, KIR2DS3, KIR2DS5, KIR2DS1, CD94, NKG2C, NKG2E, o CD160 (Reiv. 29). Adicionalmente, comprende una molécula de unión a una citocina (Reiv. 1). D2 divulga también composiciones farmacéuticas que comprenden la proteína multiespecífica y un excipiente farmacéuticamente aceptable, además de un ácido nucleico que codifica la proteína, un vector que comprende dicho ácido nucleico, una célula que comprende el ácido nucleico o el vector y un método para tratamiento de cáncer administrando dicha proteína (Reivs. 175 a 182).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un sitio de unión a NKG2D como lo sugiere D2 en la proteína multiespecífica de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que cada región variable de cadena pesada y ligera comprende tres CDRs (Párr. [0440]). Donde los sitios de unión al antígeno son scFv o fragmentos Fab, donde dichas porciones se fusionan entre sí por un enlazador (Gly) – Ser entre el C terminal del dominio CH3 y el N – terminal de la scFv y donde dicho enlazador puede ser flexible o rígido (Párrs. [0473] a [0475] y [1024]). Donde la proteína multiespecífica incluye una sustitución de aminoácidos emparejados en una posición elegida de uno o más de 347, 349, 350, 351, 366, 368, 370, 392, 394, 395, 397, 398, 399, 405, 407 o 409, de la región Fc de IgG1 humana como T366S, L368A o Y407V (Párr. [1047]).

Oficio N° 16678 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

Las reivindicaciones dependientes 2 a 54 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la proteína de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Gantke, T., et al. <i>Protein engineering, design & selection: PEDS</i>	1 a 54	Nivel inventivo
D2	US20170368169A1	1 a 54	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

Oficio N° 16678 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0001410		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/045632		8 de agosto de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
08/08/2018				X					
Solicitante									
DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	55 a 57	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 54
Palabras clave utilizadas	Multispecific protein, union fragment, domain, cancer, BCMA, NKG2D, CD16, Fab, scFv, Fc domain, antigen, light variable chain, heavy variable chain, flexible linker, C – terminal, N – terminal, GlyGlyGlyGlySer, G4Sn, Ala – Ser, IgG1, Q347, Y349, T350, L351, S354, E356, E357, K360, Q362, S364, T366, L368, K370, N390, K392, T394, D399, S400, D401, F405, Y407, K409, T411, K439, Q347R, D399V, F405T, K360E, K409W, lymphoma, leukemia, vector, nucleic acid, cell, pharmaceutical composition, SEQ ID NO: 72, 75 - 77, 80, 83 - 85, 88, 95 - 102, 104, 107 - 109, 114 - 122, 124, 125 - 140, 144 - 155, 159, 160, 162, 163, 165, 169, 171, 173, 175, 179, 185 - 193, 196 – 198.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/395, 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⁾
SIPI	13271946	19/11/2013	-	-	A
	14122448	06/06/2014	-	-	A
	15153876	06/07/2015	-	-	A
	15268313	06/06/2014	-	-	A
	NC2017/0010495	13/10/2017	-	-	A
	NC2018/0001149	02/02/2018	-	-	A
	NC2018/0001524	16/02/2018	-	-	A
	NC2018/0007552	18/07/2018	-	-	A
NC2018/0010475	28/09/2018	-	-	A	
THE LENS	US20110177074A1	20/07/2011	-	-	A
	WO2018083204A1	10/05/2018	-	-	A
	WO2017021450A1	08/02/2017	-	-	A
	WO2009068649A2	03/06/2009	-	-	A
	WO2018083204A1	10/05/2018	-	-	A
EPO	Gantke, T., <i>et al.</i> (2017).	09/09/2017	1 a 54	Abstract, Fig. 4A, Pág. 675, sección - Plasmid construction, Pág. 676, sección – Analysis of protein stability, Pág. 679 a 680, sección - Dual-targeting of antigen double-positive cells with aTriFlex	Y



Oficio N° 16678 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

				antibodies for selective NK cell-mediated lysis.	
ISA/EPO	US20170368169A1	28/12/2017	1 a 54	Abstract, reivs. 1, 29, 38, 175 a 182, Párrs. [0460] a [0467], [0473] a [0475], [1024] y [1047],	Y
	WO2018098365A1	31/05/2018	-	-	A
	WO2018148566A1	16/08/2018	-	-	A
PATBASE	US2009175867AA	09/07/2009	-	-	A
	WO17093404A1	08/06/2017	-	-	A
	WO16207273A3	16/02/2017	-	-	A
	WO16207278A1	29/12/2016	-	-	A
	WO17093408A1	08/06/2017	-	-	A
	US2008299137AA	04/12/2008	-	-	A
	WO15197582A1	30/12/2015	-	-	A
	US2012302737 AA	29/11/2012	-	-	A
	WO17180993A1	19/10/2017	-	-	A
	CN101851293A	06/10/2010	-	-	A
	US5091513A	25/02/1992	-	-	A
	US2017226216A	10/08/2017	-	-	A
	US2014161828AA	12/06/2014	-	-	A
GOOGLE PATENTS	US9340621B2	17/05/2016	-	-	A
	WO2012163805A1	06/12/2012	-	-	A
	WO2013072415A1	23/05/2013	-	-	A
	EP2953972A1	16/12/2015	-	-	A
PUBMED	von Strandmann, E. P., <i>et al.</i>	01/03/2006	-	-	A
	Carbone, E., <i>et al.</i>	01/01/2005	-	-	A
GOOGLE	Chan, W. K., <i>et al.</i>	07/2018	-	-	A
	Smits, N. C., <i>et al.</i>	09/2016	-	-	A
	Raab, S., <i>et al.</i>	15/10/2014	-	-	A
	Ding, H., <i>et al.</i>	07/01/2018	-	-	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.		von Strandmann, E. P., <i>et al.</i> (2006). A novel bispecific protein (ULBP2-BB4) targeting the NKG2D receptor on natural killer (NK) cells and CD138 activates NK cells and has potent antitumor activity against human multiple myeloma in vitro and <i>in vivo</i> . <i>Blood</i> , 107(5), 1955–1962.			
		Carbone, E., <i>et al.</i> (2005). HLA class I, NKG2D, and natural cytotoxicity receptors regulate multiple myeloma cell recognition by natural killer cells. <i>Blood</i> , 105(1), 251–258.			
		Chan, W. K., <i>et al.</i> (2018). A CS1-NKG2D Bispecific Antibody Collectively Activates Cytolytic Immune Cells against Multiple Myeloma. <i>Cancer immunology research</i> , 6(7), 776–787.			
		Smits, N. C., <i>et al.</i> (2016). Designing multivalent proteins based on natural killer cell receptors and their ligands as immunotherapy for cancer. <i>Expert opinion on biological therapy</i> , 16(9), 1105–1112.			
		Raab, S., <i>et al.</i> (2014). Fc-optimized NKG2D-Fc constructs induce NK cell antibody-dependent cellular cytotoxicity against breast cancer cells independently of HER2/neu expression status. <i>Journal of immunology</i> (Baltimore, Md. 1950), 193(8), 4261–4272.			
		Ding, H., <i>et al.</i> (2018). Fusion Proteins of NKG2D/NKG2DL in Cancer Immunotherapy. <i>International journal of molecular sciences</i> , 19(1), 177.			
		Gantke, T., <i>et al.</i> (2017). Trispecific antibodies for CD16A-directed NK cell engagement and dual-targeting of tumor cells. <i>Protein engineering, design & selection: PEDS</i> , 30(9), 673–684.			
(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		



Oficio N° 16678 de 11 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

“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.	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: (19/09/2023)	

