

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

Señores
SANOFI

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNAS DE UNIÓN TRIESPECÍFICAS, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/027320

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de abril de 2020.

PRIORIDADES: US 62/831,572 9 de abril de 2019.
EP 19306261.9 2 de octubre 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. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar estrategias terapéuticas contra infecciones virales crónica mediante activación y/o amplificación de células T específicas de antígeno viral.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL2-L1-VL1-L2-CL [I] y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH1-L3-VH2-L4-CH1-bisagra-CH2-CH3 [II] una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH3-CH1-bisagra-CH2-CH3 [III] y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL3-CL [IV] en donde: VL1 es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VL2 es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VL3 es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VH1 es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; VH2 es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; VH3 es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; CL es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina; CH1 es un dominio constante de cadena pesada CH1 de inmunoglobulina; CH2 es un dominio constante de cadena pesada CH2 de inmunoglobulina; CH3 es un dominio constante de cadena pesada CH3 de inmunoglobulina; bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios CH1 y CH2; y L1, L2, L3 y L4 son conectores de aminoácidos; en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y en donde VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno; en donde VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, en donde el dominio VH2 comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57), y el dominio VL2 comprende una

Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX1NX2X3TY, en donde X1 es E o Q, X2 es A o L, y X3 es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65); y en donde VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0014918 presentado el 4 de noviembre de 2021.

3. 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.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 33 a 50, 57 a 64 y 71 a 85 no es patentable, toda vez que se refieren a un método de tratamiento en un paciente usando una proteína o por la administración de la misma en el paciente. Además, las reivindicaciones 51 a 56 reclaman un método para expandir células el cual se realiza a nivel *ex vivo*, lo que implicaría realizar la expansión afuera del paciente y volverla a introducir posteriormente, por tanto, sugiere un método de tratamiento.

4. 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 42 a 50 y 65 a 85 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un uso, de una proteína, de una composición o de un método.

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 TRIESPECÍFICA QUE SE UNE A HER2, CD28 Y CD3, QUE COMPRENDE CUATRO CADENAS POLIPEPTÍDICAS Y COMPOSICIÓN QUE LA COMPRENDE”.

5.2. Reivindicaciones

Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

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 y carece de sustento porque menciona *"Una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL2-L1-VL1-L2-CL [I] y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH1-L3-VH2-L4-CH1-bisagra-CH2-CH3 [II] una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH3-CH1-bisagra-CH2-CH3 [III] y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL3-C"* pero no menciona todas las características técnicas esenciales de las cadenas polipeptídicas de la proteína como es el caso de las SEQ ID NO:; tampoco menciona cuál es antígeno de unión de cada uno de los sitios de unión, específicamente la descripción indica que la proteína se une a CD28, CD3 y HER2. Además, una proteína trispecífica con cuatro polipéptidos de estructura con fórmula VL2-L1-VL1-L2-CL [I], VH1-L3-VH2-L4-CH1-bisagra-CH2-CH3 [II], VH3-CH1-bisagra-CH2-CH3 [III] y VL3-C darían lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere mencionar todas las características técnicas esenciales de la proteína como los sitios de unión y las SEQ ID NO: de las cadenas polipeptídicas de acuerdo con lo divulgado en la descripción. Adicionalmente, la reivindicación 1 no es clara porque menciona *"L1, L2, L3 y L4 son conectores de aminoácidos"* pero no menciona las características técnicas esenciales de los conectores y sus SEQ ID NO:; así mismo, cualquier conector L1, L2, L3 o L4 darían lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere mencionar las características técnicas de los conectores L1, L2, L3 y L4 y sus SEQ ID NOs: de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Además, la reivindicación 1 no es clara porque menciona *"y el dominio VL2 comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX1NX2X3TY, en donde X1 es E o Q, X2 es A o L, y X3 es Q, R, o F"*, pero una CDR-L1 de un dominio VL2 con una secuencia QSLVHX1NX2X3TY, donde X1 es E o Q, X2 es A o L, y X3 es Q, R, o F daría lugar a permutaciones de proteínas que no son exploradas por el solicitante, se sugiere mencionar únicamente las proteínas que encuentran sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 2 a 6, 11 a 13 y 17 a 20 mencionan características técnicas esenciales de la proteína que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir las características de dichas reivindicaciones en la reivindicación independiente.

En las reivindicaciones 6, 10 y 14 la expresión "y/o" para referirse a que dominio VH comprende la secuencia y el dominio VL comprende la secuencia genera falta de claridad porque es como si fuera opcional que estuvieran los dos dominios, se sugiere realizar las aclaraciones respectivas.

La reivindicación 7 no es clara porque la expresión *"en donde el tercer sitio de unión a antígeno se une a una proteína diana tumoral"* únicamente se refiere a resultados a alcanzar, se sugiere reemplazar por características técnicas de la proteína de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

En las reivindicaciones 11 y 15 la expresión “*que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de*” no es precisa y secuencias que son al menos 95% idénticas a las secuencias mencionadas darían lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante aún. Se sugiere eliminar dichas expresión y dichos porcentajes de identidad y reclamar únicamente las secuencias de la proteína que encuentran sustento a la descripción.

Las reivindicaciones 16 y 17 no son claras y carecen de sustento porque mencionan “*al menos uno de L1, L2, L3 o L4 tiene independientemente 0 aminoácidos de longitud*” pero no es claro a que se refiere dicha expresión puesto que no se evidencia en la descripción conectores que comprendan cero aminoácidos de longitud. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y mencionar únicamente las proteínas que encuentran sustento en la descripción.

La reivindicación 17 no es clara y carece de sustento porque menciona “*L1, L2, L3 y L4 (...) o comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGS GSSGSGG (SEQ ID NO: 71); o (b) L1, L2, L3 y L4 comprenden cada uno independientemente una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGS GSSGSGG (SEQ ID NO: 71)*” pero esto daría lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere mencionar únicamente las proteínas que encuentran sustento en la descripción.

La reivindicación 19 no es clara y carece de sustento porque menciona “*en donde al menos uno de L1, L2, L3 o L4 comprende la secuencia DKTHT (SEQ ID NO: 66)*” pero esto daría lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere mencionar únicamente las proteínas que encuentran sustento en la descripción.

La reivindicación 22 carece de sustento porque menciona “*donde las sustituciones de aminoácidos son E233P, F234V, L235A, y una delección en 236*” pero no se evidencia en la descripción proteínas que comprendan dichas modificaciones. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y mencionar únicamente las proteínas que encuentran sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 24 a 27 carecen de sustento porque mencionan que las cadenas polipeptídicas de la proteína comprenden dominios IgG1, pero no se evidencian en la descripción proteínas que comprendan proteínas con dominios IgG1 ya que todas comprenden dominios IgG4. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y mencionar únicamente las proteínas que encuentran sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 30 y 31 no son claras porque mencionan “*Una célula anfitriona*” pero dicha expresión no es clara, se sugiere remplazar por “*Una célula hospedera*”.

La reivindicación 51 no es clara y carece de sustento porque menciona “*Una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL2-L1-VL1-L2-CL [I] y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH1-L3-VH2-L4-CH1-bisagra-CH2-CH3 [II] una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH3-CH1-bisagra-CH2-CH3 [III] y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL3-C*” pero no menciona todas las características técnicas esenciales de las cadenas polipeptídicas de la proteína como es el caso de las SEQ ID NO:, tampoco menciona cuál es antígeno de unión de cada uno de los sitios de unión, específicamente la descripción indica que la proteína se una a

Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

CD28, CD3 y HER2. Además, una proteína trispespecífica con cuatro polipéptidos de estructura con formula VL2-L1-VL1-L2-CL [I], VH1-L3-VH2-L4-CH1-bisagra-CH2-CH3 [II], VH3-CH1-bisagra-CH2-CH3 [III] y VL3-C darían lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere mencionar todas las características técnicas esenciales de la proteína como los sitios de unión y las SEQ ID NO: de las cadenas polipeptídicas de acuerdo con lo divulgado en la descripción. Adicionalmente, la reivindicación 51 no es clara porque menciona “L1, L2, L3 y L4 son conectores de aminoácidos” pero no menciona las características técnicas esenciales de los conectores y sus SEQ ID NO:; así mismo cualquier conector L1, L2, L3 o L4 darían lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere mencionar las características técnicas de los conectores L1, L2, L3 y L4 y sus SEQ ID NOs: de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Además, la reivindicación 1 no es clara porque menciona “y el dominio VL2 comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX1NX2X3TY, en donde X1 es E o Q, X2 es A o L, y X3 es Q, R, o F, pero una CDR-L1 de un dominio VL2 con una secuencia QSLVHX1NX2X3TY, donde X1 es E o Q, X2 es A o L, y X3 es Q, R, o F” daría lugar a permutaciones de proteínas que no son exploradas por el solicitante, se sugiere mencionar únicamente las proteínas que encuentran sustento en la descripción.

La reivindicación 86 no es clara y carece de sustento porque menciona “Un sistema vector que comprende uno o más vectores que codifican una primera, segunda, tercera, y cuarta cadenas polipeptídicas de una proteína de unión” pero no se evidencia en la descripción sistemas de vectores que comprendan uno o más vectores. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 88 no es clara porque no es claro a que se refiere el término “kit”, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 89 no es clara y carece de sustento porque menciona “El kit de la reivindicación 88, en donde el primer, segundo, tercer, y cuarto polinucleótidos están presentes en uno o más vectores de expresión” pero no se evidencia en la descripción que los polipéptidos estén presentes en uno más vectores. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. 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.

El capítulo reivindicatorio presenta una excesiva complejidad, toda vez que reclama un sinnúmero de secuencias que comprenden una proteína trispespecífica con diferentes permutaciones de dominios, diferentes mutaciones, diferentes enlazadores y cadenas IgG4 e IgG1, lo cual dificulta determinar el alcance de la invención que se busca proteger.

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

Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La descripción no es clara ni suficiente porque menciona “o una secuencia de aminoácidos que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de (...)” pero una secuencia con una identidad de al menos 95% de identidad con las secuencias reclamadas darían lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante aún, además, no podría extrapolarse los efectos técnicos a cualquier proteína. Por tanto, una persona normalmente versada en la materia tendría una carga excesiva de ensayo y error para llegar a la proteína reclamada en la solicitud y que tiene los efectos mencionados.

La descripción no es clara ni suficiente porque menciona “el dominio VL2 comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX1NX2X3TY, en donde X1 es E o Q, X2 es A o L, y X3 es Q, R, o F” pero un dominio VL2 que comprende la secuencia QSLVHX1NX2X3TY, en donde X1 es E o Q, X2 es A o L, y X3 es Q, R, o F daría lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante, además, no podría extrapolarse los efectos técnicos a cualquier proteína. Por tanto, una persona normalmente versada en la materia tendría una carga excesiva de ensayo y error para llegar a la proteína reclamada en la solicitud y que tiene los efectos mencionados.

El capítulo descriptivo menciona “IgG4 FALA” pero no es posible encontrar en su contenido a que se refiere dicha expresión, cuáles son los cambios que tiene dicho IgG4 frente al silvestre.

En la descripción de la figura 2B se menciona “La FIG. 2A proporciona una representación esquemática de una proteína de unión trispecífica que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen a tres proteínas diana: CD28, CD3, y CD38. Un primer par de polipéptidos posee dominios variables dobles que tienen una orientación cruzada (VH1-VH2 y VL2-VL1) formando dos sitios de unión a antígeno que reconocen CD3 y CD28, y un segundo par de polipéptidos posee un dominio variable único (VH3 y VL3) formando un sitio de unión a antígeno único que reconoce CD38. La proteína de unión trispecífica mostrada en la FIG. 2A utiliza una región constante de IgG4 con una mutación de “botones en ojales”, donde el botón está en el segundo par de polipéptidos con un dominio variable único”, pero no se evidencia a lo largo de los ejemplos y las tablas dónde se localiza la mutación y cuál es dicha mutación, por tanto, la descripción carece de suficiencia y no le permitiría a la persona normalmente versada en la materia llegar a la proteína reclamada que comprende las mutaciones del botón de ojal.

En la página 80 de la descripción se menciona “Tabla 2. Secuencias de proteínas de unión nti-CD38” cuando debería ser “Tabla 2. Secuencias de proteínas de unión anti-CD38”.

La descripción no es clara porque menciona que el número y fecha de la prioridad de la solicitud corresponde a EP19306311.2 presentada el 8 de octubre de 2019, lo cual es erróneo puesto que la prioridad correcta es EP 19306261.9 del 2 de octubre de 2019.

La descripción carece de claridad porque menciona “hidrofobos” o “hidrofilos” cuando debería ser “hidrofóbicos” o “hidrofílicos”. Adicionalmente, presenta un problema de traducción mencionando “alcalinos” cuando debería ser “básicos” para referirse a los aminoácidos His, Lys, Arg.

Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

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. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 9 de abril de 2019, 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	WO2017180913A2	“Trispecific and/or trivalent binding proteins”	19 de octubre de 2017

D1¹ divulga proteínas de unión triespecíficas y/o trivalentes que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno que se unen específicamente a una o más proteínas diana, en donde un primer par de polipéptidos que forman la proteína de unión poseen dominios variables duales que tienen una orientación cruzada y en el que un segundo par de polipéptidos que forman la proteína de unión poseen un único dominio variable (Abstract).

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 NC2021/0014918 del 4 de noviembre de 2021) refiere a: *“Una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno, (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y el documento encontrado en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman los tres sitios de unión a antígeno,	Una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, (Reivs. 1 y 2)
en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL2-L1-VL1-L2-CL [I]	En donde la primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL2-L1-VL1-L2-CL [I] (Reiv. 2).
y una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH1-L3-VH2-L4-CH1-bisagra-CH2-CH3 [II]	una segunda cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH1-L3-VH2-L4-CH1-bisagra-CH2-CH3 [II] (Reiv. 2).

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/c1/81/0b/a8e98e9194bce4/WO2017180913A2.pdf>
Página 7 de 19



Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

una tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH3-CH1-bisagra-CH2-CH3 [III]	La tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH3-CH1-bisagra-CH2-CH3 [III] (Reiv. 2).
y una cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL3-CL [IV]	y la cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH3-CH1-bisagra-CH2-CH3 L [IV] (Reiv. 2).
en donde: VL1 es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VL2 es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VL3 es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VH1 es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; VH2 es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; VH3 es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; CL es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina; CH1 es un dominio constante de cadena pesada CH1 de inmunoglobulina; CH2 es un dominio constante de cadena pesada CH2 de inmunoglobulina; CH3 es un dominio constante de cadena pesada CH3 de inmunoglobulina; bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios CH1 y CH2; y L1, L2, L3 y L4 son conectores de aminoácidos;	en donde: VL1 es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VL2 es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VL3 es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VH1 es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; VH2 es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; VH3 es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; CL es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina; CH1 es un dominio constante de cadena pesada CH1 de inmunoglobulina; CH2 es un dominio constante de cadena pesada CH2 de inmunoglobulina; CH3 es un dominio constante de cadena pesada CH3 de inmunoglobulina; bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios CH1 y CH2; y L1, L2, L3 y L4 son conectores de aminoácidos; (Reiv. 2).
en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y	en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas; y (Reiv. 2).
en donde VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno;	en donde VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno; (Reiv. 46).
en donde VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3,	en donde VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, (Reivs, 46 y 47).
en donde el dominio VH2 comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFTFTKAW (SEQ ID NO: 55), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IKDKSNSYAT (SEQ ID NO: 56), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO: 57),	en donde el dominio VH2 comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34, una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35, y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 (Reiv. 23). Donde las SEQ ID NO: 34 y 36 de D1 tienen 100% de identidad y cobertura con las SEQ ID NO: 55 y 57 de la solicitud, en tanto la SEQ ID NO: 35 de D1 tiene un 100% de cobertura con la SEQ ID NO: 57 pero la SEQ ID NO: 35 de D1 tiene tres aminoácidos menos de longitud que la SEQ ID NO: 57 de la solicitud (alineamiento 1). Sin embargo, la SEQ ID NO: 57 de la solicitud tiene un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 152 de D1 (alineamiento 2) que corresponde a la región variable de cadena pesada del sitio que se une a CD3 (Reiv. 49).
y el dominio VL2 comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHX1NX2X3TY, en donde X1 es E o Q, X2 es A o L, y X3 es Q, R, o F (SEQ ID NO: 180), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KVS (SEQ ID NO: 64), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de GQGTQYPFT (SEQ ID NO: 65); y	Y el dominio VL2 comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 (Reiv. 23). Donde la SEQ ID NO: 53 de D1 tiene un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 64 de la solicitud, en tanto, la SEQ ID NO: 52 de la solicitud difiere en dos aminoácidos con la SEQ ID NO: 180 de la solicitud y

Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

	la SEQ ID NO: 54 de D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 65 pero difiere en dos aminoácidos de cobertura (alineamiento 3). Sin embargo, la SEQ ID NO: 65 de la solicitud está comprendida con un 100% de identidad en la SEQ ID NO: 153 de D1 con un 100% de identidad y cobertura (alineamiento 4), donde la SEQ ID NO 153 corresponde a la región variable de cadena pesada del sitio que se une a CD3 (Reiv. 49).
en donde VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno.	en donde VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno (Reiv. 46).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una proteína de unión trispecífica que tiene como blancos de antígeno CD28, CD3 y HER2 la cual comprende cuatro cadenas polipeptídicas para formar tres sitios de unión a antígeno (Reivs. 1 y 2, ejemplo 1, Fig. 2). Donde la primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL₂-L₁-VL₁-L₂-CL [I], una segunda cadena polipeptídica que comprende una estructura representada por la fórmula: VH₁-L₃-VH₂-L₄-CH₁-bisagra-CH₂-CH₃ [II], la tercera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VH₃-CH₁-bisagra-CH₂-CH₃ [III] y la cuarta cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: VL₃-CL [IV]. En donde: VL₁ es un primer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VL₂ es un segundo dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VL₃ es un tercer dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina; VH₁ es un primer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; VH₂ es un segundo dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; VH₃ es un tercer dominio variable de cadena pesada de inmunoglobulina; CL es un dominio constante de cadena ligera de inmunoglobulina; CH₁ es un dominio constante de cadena pesada CH₁ de inmunoglobulina; CH₂ es un dominio constante de cadena pesada CH₂ de inmunoglobulina; CH₃ es un dominio constante de cadena pesada CH₃ de inmunoglobulina; bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios CH₁ y CH₂; y L₁, L₂, L₃ y L₄ son conectores de aminoácidos; (Reiv. 2). Donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera cadena pesada cruzadas; y en donde VH₁ y VL₁ forman un primer sitio de unión a antígeno; en tanto, que VH₂ y VL₂ forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3, y VH₃ y VL₃ forman un tercer sitio de unión a antígeno (Reivs. 2, 46 y 47). El dominio VH₂ comprende una secuencia CDR-H₁ que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34, una secuencia CDR-H₂ que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35, y una secuencia CDR-H₃ que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 (Reiv. 23). Donde las SEQ ID NO: 34 y 36 de D1 tienen 100% de identidad y cobertura con las SEQ ID NO: 55 y 57 de la solicitud, en tanto la SEQ ID NO: 35 de D1 tiene un 100% de cobertura con la SEQ ID NO: 57 pero la SEQ ID NO: 35 de D1 tiene tres aminoácidos menos de longitud que la SEQ ID NO: 57 de la solicitud (alineamiento 1). Sin embargo, la SEQ ID NO: 57 de la solicitud tiene un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 152 de D1 (alineamiento 2) que corresponde a la región variable de cadena pesada del sitio que se une a CD3 (Reiv. 49). Y el dominio VL₂ comprende una secuencia CDR-L₁ que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, una secuencia CDR-L₂ que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, y una secuencia CDR-L₃ que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 (Reiv. 23). Donde la SEQ ID NO: 53 de D1 tiene un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 64 de la solicitud, en tanto, la SEQ ID NO: 52 de la solicitud difiere en dos aminoácidos con la SEQ ID NO: 180 de la solicitud y la SEQ ID NO: 54 de D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 65 pero difiere en dos aminoácidos de cobertura (alineamiento 3). Sin embargo, la SEQ ID NO: 65 de la solicitud está comprendida con un 100% de identidad en la SEQ ID NO: 153 de D1 con un 100% de identidad y cobertura (alineamiento 4), donde la SEQ ID NO 153 corresponde a la región variable de cadena pesada del sitio que se une a CD3 (Reiv. 49).



Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2017180913_A2_34	GFTFTKAW	8
WO_2020210392_A1_55	GFTFTKAW	8

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2017180913_A2_35	IKDKSNS---	7
WO_2020210392_A1_56	IKDKSNSYAT	10

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2017180913_A2_36	RGVYYALSPFDY	12
WO_2020210392_A1_57	RGVYYALSPFDY	12

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 34, 35 y 36 de D1 con la SEQ ID NO: 55, 56 y 57 de la solicitud.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2017180913_A2_152	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFTKAWMHVVRQAPGKQLEWVAQIKDKSNSYAT	60
WO_2017180913_A2_35	-----IKDKSNS---	7
WO_2020210392_A1_56	-----IKDKSNSYAT	10

WO_2017180913_A2_152	YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTLVTVS	120
WO_2017180913_A2_35	-----	7
WO_2020210392_A1_56	-----	10
WO_2017180913_A2_152	S	121
WO_2017180913_A2_35	-	7
WO_2020210392_A1_56	-	10

Alineamiento 2. Entre las SEQ ID NO: 152 y 35 de D1 con la SEQ ID NO: 56 de la solicitud mostrando 100% de identidad y cobertura.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2017180913_A2_52	QSLVHNNANTY	11
WO_2020210392_A1_180	QSLVHXNXXTY	11
	***** *	



Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_53      KVS      3
WO_2020210392_A1_64      KVS      3
                        ***

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_54      GQGTQYP--      7
WO_2020210392_A1_65      GQGTQYPFT      9
                        *****
}
```

Alineamiento 3. Entre las SEQ ID NOs: 52, 53 y 54 de D1 y las SEQ ID NOs: 180, 64 y 65 de la solicitud.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_153      DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRF      60
WO_2017180913_A2_54      -----                                0
WO_2020210392_A1_65      -----                                0

WO_2017180913_A2_153      SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK      112
WO_2017180913_A2_54      -----GQGTQYP-----      7
WO_2020210392_A1_65      -----GQGTQYPFT-----      9
                        *****
```

Alineamiento 4. Entre las SEQ ID NOs: 153 y 54 de D1 con la SEQ ID NO: 65 de la solicitud mostrando 100% de identidad y cobertura.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la proteína triespecífica divulgada en D1, consiste en la secuencia de la solicitud de CDR-L₁ de VL₂ (QSLVHX₁NX₂X₃TY) específicamente en donde X₁ es E o Q, y X₃ es Q, R, o F.

No hay evidencia de que el incluir específicamente la secuencia de CDR-L₁ de VL₂ (QSLVHX₁NX₂X₃TY) en donde X₁ es E o Q, y X₃ es Q, R, o F proporcione una proteína con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que una proteína triespecífica con cuatro polipéptidos que se une a CD28, CD3 y HER2, la cual induce la destrucción celular mediada por anticuerpos de células tumorales que expresan proteínas HER2 en su superficie, en contraste con anticuerpos Ab biespecíficos anti-CD3/CD28 y anti-Her2 los cuales mostraron actividades de destrucción mínimas lo que demuestra la eficacia del uso de la proteína triespecífica para unir las células tumorales con las células T a través de un antígeno tumoral (HER2) y marcadores de células T (CD3 y CD28), dado que, la proteína anti-CD3/CD28 no sólo es importante para el reclutamiento de células T, sino que también proporciona una activación de células T y una señalización de supervivencia más efectivas, lo que potencialmente mejora la eficacia, ya había sido previsto en dicho documento (Párr. [0378], Figs.3A-4 y 5, ejemplo 3).

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

Sin embargo, el incluir un CDR-L1 de VL2 alternativo en una proteína triespecífica anti-CD28, CD3 y HER2 o CD38 ya está divulgado en D1 que se refiere a una proteína de



Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

unión trispecífica que tiene como blancos de antígeno CD28, CD3 y HER2 o CD38 la cual comprende cuatro cadenas polipeptídicas para formar tres sitios de unión a antígeno (Reivs. 1 y 2, ejemplo 1, Fig. 2). Donde el dominio VL2 puede comprender la CDR-L1 de la SEQ ID NO: 149 (Reiv. 31, Párr. [0157]), la cual difiere a la SEQ ID NO: 180 en tres aminoácidos (alineamiento 5).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_149      QSLVHNNGNTY      11
WO_2020210392_A1_180      QSLVHXNXXTY      11
                        ***** * **
```

Alineamiento 5. Entre la SEQ ID NO: 149 de D1 y la SEQ ID NO: 180 de la solicitud.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una CDR-H1 de VL2 alternativa como lo enseña D1 en la proteína trispecífica de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la región variable de cadena pesada de la proteína VH1 comprende una CDR-H1 de SEQ ID NO: 28, una CDR-H2 de SEQ ID NO: 29 y una CDR-H3 de SEQ ID NO: 30 (Reiv. 23), las cuales tienen un 100% de identidad y cobertura con las SEQ ID NOs: 49, 50 y 51 de la solicitud respectivamente (alineamiento 6). En tanto, que la región variable de cadena ligera VL1 comprende una CDR-L1 de SEQ ID NO: 46, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 47 y una CDR-L3 DE SEQ ID NO: 48 (Reiv. 23), las cuales tienen un 100% de identidad y cobertura con las SEQ ID NOs: 52, 53 y 54 de la solicitud respectivamente (alineamiento 7). Así mismo, la VH1 tiene una SEQ ID NO: 160 y la VL1 una SEQ ID NO: 161 (Reiv. 50), las cuales tienen un 100% de identidad y cobertura con las SEQ ID NO: 91 y 92 de la solicitud (alineamiento 8). En tanto, la VH2 tiene una SEQ ID NO: 152 y la VL2 tiene una SEQ ID NO: 153 (Reiv. 49), las cuales tiene un 100% de identidad y cobertura con las SEQ ID NO: 93 y 95 de la solicitud (alineamiento 9). Además, la proteína comprende un dominio de unión a HER2, el cual tiene una región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 1 y una región variable de cadena liviana de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 (Tabla 1), donde la SEQ ID NO: 1 de D1 tiene un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 72 de la solicitud la cual comprende las SEQ ID NO: 1, 3 y 6 de la solicitud (alineamiento 10), y la SEQ ID NO: 2 de D1 tiene un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 77 de la solicitud comprendiendo las SEQ ID NO: 9, 11 y 12 de la solicitud (alineamiento 11). D1 también menciona que la proteína de unión (a) L1, L2, L3 y L4 tienen cada uno independientemente cero aminoácidos de longitud o comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO:175), y GGS GSSGSGG (SEQ ID NO: 148); o (b) L1, L2, L3 y L4 comprenden cada uno independientemente una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO:175) y GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148) (Reiv. 29). Además, la segunda cadena polipeptídica comprende una primera región Fc unida a CH1, comprendiendo la primera región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina CH2 y CH3; en el que la tercera cadena polipeptídica comprende además una segunda región Fc unida a CH1, comprendiendo la segunda región Fc una región bisagra de inmunoglobulina y dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina CH2 y CH3; en donde la primera y segunda regiones Fc son regiones Fc de IgG4 humana; y en el que la primera y la segunda regiones Fc comprenden cada una sustituciones de aminoácidos en posiciones correspondientes a las posiciones 234 y 235 de la IgG4 humana según el índice EU, en

Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

el que las sustituciones de aminoácidos son F234A y L235A (Reiv. 42). Donde, la primera cadena polipeptídica comprende un dominio lambda CL; en el que el dominio CH3 de la segunda cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en posiciones correspondientes a las posiciones 354 y 366 de la IgG1 humana según el índice EU, en el que las sustituciones de aminoácidos son S354C y T366W; en el que el dominio CH3 de la tercera cadena polipeptídica comprende sustituciones de aminoácidos en posiciones correspondientes a las posiciones 349, 366, 368, 407, 435 y 436 de la IgG1 humana según el índice EU, en el que las sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R y Y436F; y en el que la cuarta cadena polipeptídica comprende un dominio CL kappa (Reiv. 57). Adicionalmente D1 divulga un ácido nucleico que codifica para la proteína, un vector que comprende el ácido nucleico, una célula hospedera de mamífero o insecto que comprende el vector y una composición farmacéutica que comprende la proteína y un sistema de vectores (Reivs. 59 a 64, Párr. [0028]).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_28      GYTFTSYY      8
WO_2020210392_A1_49      GYTFTSYY      8
                        *****

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_29      IYPGNVNT      8
WO_2020210392_A1_50      IYPGNVNT      8
                        *****

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_30      TRSHYGLDWNFDV 13
WO_2020210392_A1_51      TRSHYGLDWNFDV 13
                        *****
```

Alineamiento 6. Entre las SEQ ID NOS: 28, 29 y 30 de D1 y las SEQ ID NOS: 49, 50 y 51 de la solicitud mostrando un 100% de identidad y cobertura.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_46      QNIYVW 6
WO_2020210392_A1_52      QNIYVW 6
                        *****

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_47      KAS 3
WO_2020210392_A1_53      KAS 3
                        ***
```

Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_48      QQGQTYPYT      9
WO_2020210392_A1_54      QQGQTYPY-      8
                        *****
```

Alineamiento 7. Entre las SEQ ID NOS: 46, 47 y 48 de D1 y las SEQ ID NOS: 52, 53 y 54 de la solicitud mostrando un 100% de identidad y cobertura.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_160      QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNY      60
WO_2020210392_A1_91      QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCASGYFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIYPGNVNTNY      60
                        *****

WO_2017180913_A2_160      AQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRRLSDDAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVVS      120
WO_2020210392_A1_91      AQKFQGRATLTVDTSISTAYMELSRRLSDDAVYYCTRSHYGLDWNFDVWGKGTITVVS      120
                        *****

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_161      DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPKAPKLLIYKASNLHTGVPS      60
WO_2020210392_A1_92      DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNIYVWLNWYQQKPKAPKLLIYKASNLHTGVPS      60
                        *****

WO_2017180913_A2_161      RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYYCQQGQTYPYTFGGGTKLEIK      107
WO_2020210392_A1_92      RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYYCQQGQTYPYTFGGGTKLEIK      107
                        *****
```

Alineamiento 8. Entre las SEQ ID NOS: 160 y 161 de D1 y las SEQ ID NOS: 91 y 92 de la solicitud mostrando un 100% de identidad y cobertura.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_152      QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKDKSNSYAT      60
WO_2020210392_A1_93      QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKDKSNSYAT      60
                        *****

WO_2017180913_A2_152      YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYALSPFDYWGQGTLVTVS      120
WO_2020210392_A1_93      YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYALSPFDYWGQGTLVTVS      120
                        *****

WO_2017180913_A2_152      S      121
WO_2020210392_A1_93      S      121
                        *
```

Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_153      DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRF  60
WO_2020210392_A1_95      DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQAQTYLSWYLQKPGQSPQSLIYKVSNRF  60
*****:*****

WO_2017180913_A2_153      SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK  112
WO_2020210392_A1_95      SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK  112
*****
```

Alineamiento 9. Entre las SEQ ID NOS: 152 y 153 de D1 y las SEQ ID NOS: 93 y 95 de la solicitud mostrando un 100% de identidad y cobertura.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2020210392_A1_6      ----- 0
WO_2020210392_A1_3      -----IYPTNGYT-- 8
WO_2017180913_A2_1      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY 60
WO_2020210392_A1_1      -----GFNIKDTY-- 8
WO_2020210392_A1_72     EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY 60

WO_2020210392_A1_6      -----SRWGGDGFYAMDY----- 13
WO_2020210392_A1_3      ----- 8
WO_2017180913_A2_1      ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSS 120
WO_2020210392_A1_1      ----- 8
WO_2020210392_A1_72     ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSS 120
```

Alineamiento 10. Entre la SEQ ID NO: 1 de D1 y las SEQ ID NOS: 1, 3, 6 y 72 de la solicitud mostrando un 100% de identidad y cobertura.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2020210392_A1_12     ----- 0
WO_2020210392_A1_11     -----SAS----- 3
WO_2017180913_A2_2      DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS 60
WO_2020210392_A1_9      -----QDVNTA----- 6
WO_2020210392_A1_77     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS 60

WO_2020210392_A1_12     -----QQHYTTP----- 7
WO_2020210392_A1_11     ----- 3
WO_2017180913_A2_2      RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP 120
WO_2020210392_A1_9      ----- 6
WO_2020210392_A1_77     RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK----- 107
```

Alineamiento 11. Entre la SEQ ID NO: 2 de D1 y las SEQ ID NOS: 9, 11, 12 y 77 de la solicitud mostrando un 100% de identidad y cobertura.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 32 y 86 a 89 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



Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017180913A2	1 a 32 y 86 a 89	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° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0014918		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/027320		8 de abril de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
09/04/2019				X					
Solicitante									
SANOFI									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	42 a 50 y 65 a 85	Art. 15	-	Art. 20	33 a 64 y 71 a 85	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 32 y 86 a 89
Palabras clave utilizadas	Trispecific protein, trispecific binding proteins, antibody, CD3, CD28, CD38, HER2, VL2-L1-VL1-L2-CL, VH1-L3-VH2-L4-CH1-bisagra-CH2-CH3, VH3-CH1-bisagra-CH2-CH3, VH3-CH1-bisagra-CH2-CH3L, CD3, SEQ ID NOs: 1 a 298.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, C12N 5/0783

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	16146776	03/06/2016	-	-	A
	NC20160001852	14/09/2016	-	-	A
	NC20190009685	18/07/2016	-	-	A
THE LENS	US20150133640A1	13/05/2015	-	-	A
	US20160131639A1	11/05/2016	-	-	A
	US20170043032A1	15/02/2017	-	-	A
	US20130288908A1	30/10/2013	-	-	A
	WO2018160993A1	06/09/2018	-	-	A
	US20190054182A1	20/02/2019	-	-	A
ISA/ EPO/ PATBASE/ GOOGLE PATENTS/ THE LENS	WO2017180913A2	19/10/2017	1 a 32 y 86 a 89	Abstract, Reivs. 2, 46 a 50, Ejemplos 1 a 3, Fig. 2, Tabla 1	X
ISA/EPO	WO2016116626A1	28/07/2016	-	-	A
	WO2012092612A1	05/07/2012	-	-	A
	US2012076782A1	29/03/2012	-	-	A
	WO2016205531A2	22/12/2016	-	-	A
	WO2012135345A1	04/10/2012	-	-	A
PUBMED/ ISA/ EPO	Chen, H. W., et al.	01/04/2016	-	-	A
	Hartman, W. R., et al.	17/05/2010	-	-	A
EPO	WO2018120842A1	04/12/2019	-	-	A



Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

	WO2016033690A1	10/03/2016	-	-	A
	WO2019033690A1	18/04/2019	-	-	A
	WO2020076853A1	16/04/2020	-	-	A
GOOGLE/ EPO	Wang, X., <i>et al.</i>	06/10/2017	-	-	A
PATBASE	WO18013918A3	22/02/2018	-	-	A
	WO14153270A1	25/09/2014	-	-	A
	WO18102612A1	07/06/2018	-	-	A
	WO18140725A1	02/08/2018	-	-	A
	WO17180913A2	19/10/2017	-	-	A
	US2017368169AA	28/12/2017	-	-	A
	US2018291110AA	18/10/2018	-	-	A
	US2016176969AA	23/06/2016	-	-	A
	WO17074878A8	24/05/2018	-	-	A
	US2014288275AA	25/09/2014	-	-	A
	US2012251541AA	04/10/2012	-	-	A
GOOGLE PATENTS	US7695936B2	13/04/2010	-	-	A
	US10131710B2	20/11/2018	-	-	A
	US20180282432A1	04/10/2018	-	-	A
	US20100256340A1	07/10/2010	-	-	A
	WO2012058768A1	10/05/2012	-	-	A
PUBMED	Urbanska, K., <i>et al.</i>	13/12/2014	-	-	A
	Runcie, K., <i>et al.</i>	24/09/2018	-	-	A
GOOGLE	Mehanna, J., <i>et al.</i>	30/12/2018	-	-	A
	Wu, X., <i>et al.</i>	01/07/2018	-	-	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://xxxxxxxxx.		Chen, H. W., <i>et al.</i> (2006). <i>Ex vivo</i> expansion of dendritic-cell-activated antigen-specific CD4+ T cells with anti-CD3/CD28, interleukin-7, and interleukin-15: potential for adoptive T cell immunotherapy. <i>Clinical immunology</i> (Orlando, Fla.), 119(1), 21–31.			
		Hartman, W. R., <i>et al.</i> (2010). CD38 expression, function, and gene resequencing in a human lymphoblastoid cell line-based model system. <i>Leukemia & lymphoma</i> , 51(7), 1315–1325.			
		Wang, X., <i>et al.</i> (2018). IgG Fc engineering to modulate antibody effector functions. <i>Protein & cell</i> , 9(1), 63–73.			
		Urbanska, K., <i>et al.</i> (2014). Targeted cancer immunotherapy via combination of designer bispecific antibody and novel gene-engineered T cells. <i>Journal of translational medicine</i> , 12, 347.			
		Mehanna, J., <i>et al.</i> (2018). What is the role of HER2-specific antibody immunity in patients with HER2-positive early breast cancer receiving chemotherapy plus trastuzumab?. <i>Transl Cancer Res</i> , 7 (6), 1354 – 1356.			
		Wu, X., <i>et al.</i> (2018). Generation of orthogonal Fab-based trispecific antibody formats. Protein engineering, design & selection: <i>PEDS</i> , 31(7-8), 249–256.			
		Runcie, K., <i>et al.</i> (2018). Bi-specific and tri-specific antibodies- the next big thing in solid tumor therapeutics. <i>Molecular medicine</i> (Cambridge, Mass.), 24(1), 50.			
(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 razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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		
“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.					



Oficio N° 2700 de 15 de febrero de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (06/02/2024)	

