

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

Resolución N° 50778

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

Por la cual se otorga una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 8 de febrero de 2021 con el N° NC2021/0001410, por DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “PROTEÍNAS DE UNIÓN MULTIESPECÍFICAS QUE SE UNEN A BCMA, NKG2D Y CD16 Y MÉTODOS DE USO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/045632 del 8 de agosto de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 926 el 10 de mayo de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 16678 de 11 de octubre de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0001410 el 28 de febrero de 2024 respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 26 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la decisión 486.

Que respecto a las objeciones realizadas mediante el Oficio No. 16678 de 11 de octubre de 2023, las reivindicaciones 1 a 26 incluidas en el radicado N° NC2021/0001410 el 28 de febrero de 2024 superan las objeciones por artículo 28 de la Decisión 486, puesto que, las proteínas multiespecíficas que se reclaman tienen en la descripción suficiencia para su desarrollo, específicamente para proteínas que comprenden un dominio de unión a NKG2D con las CDRs de SEQ ID NOs: 95, 96, 97, 99, 100 y 101 (dominio de SEQ ID NO: 162), un dominio que se une al antígeno de maduración de células B (BCMA) con las CDRs de SEQ ID NO: 149, 150 y 151 (dominio con SEQ ID NO: 163) 153, 154 y 155 (dominio con SEQ ID NO: 165); un sitio de unión a antígeno adicional dirigido a BCMA con las CDRs de SEQ ID NO: 149, 150, 151, 153, 154 y 155, y un dominio Fc que se une a CD16 o donde la proteína tiene un dominio se une a NKG2D que comprende las CDRs de SEQ ID NOs: 190, 96, 191, 99, 100 y 101 (dominio con SEQ ID NO: 161), dos dominios de unión a BCMA con las CDRs de SEQ ID NO: 149, 150, 151, 153, 154 y 155, y un dominio Fc de unión a CD16.

Resolución N° 50778

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 26 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0001410 el 28 de febrero de 2024 cumplen los requisitos previstos anteriormente, toda vez que se refieren proteínas multiespecíficas, que difieren de la información del estado de la técnica más cercano Gantke, T., *et al.* (2017)¹, en que la proteína tiene un dominio que se une a NKG2D que comprende las CDRs de SEQ ID NOs: 95, 96, 97, 99, 100 y 101 (dominio de SEQ ID NO: 162), un dominio que se une al antígeno de maduración de células B (BCMA) con las CDRs de SEQ ID NO: 149, 150 y 151 (dominio con SEQ ID NO: 163) 153, 154 y 155 (dominio con SEQ ID NO: 165); un sitio de unión a antígeno adicional dirigido a BCMA con las CDRs de SEQ ID NO: 149, 150, 151, 153, 154 y 155, y un dominio Fc que se une a CD16 o donde la proteína tiene un dominio que comprende un fragmento variable monocatenario (scFv) que se une a NKG2D que comprende las CDRs de SEQ ID NOs: 190, 96, 191, 99, 100 y 101 (dominio con SEQ ID NO: 161), dos dominios de unión a BCMA con las CDRs de SEQ ID NO: 149, 150, 151, 153, 154 y 155, y un dominio de unión a CD16. Donde la proteína tiene un dominio NKG2D con VH de SEQ ID NO: 94 (que comprende las CDRs de con SEQ ID NOs: 95, 96 y 97) y VL de SEQ ID NO: 98 (que comprende las CDRs de SEQ ID NO: 99, 100 y 101), así como un segundo sitio de unión a BCMA con VH de SEQ ID NO: 148 (que comprende las CDRs de SEQ ID NO: 149, 150 y 151) y con VL de SEQ ID NO: 152 (que comprende las CDRs de SEQ ID NO: 153, 154 y 155), un sitio adicional de unión a BCMA con VH de SEQ ID NO: 148 y VL de SEQ ID NO: 152, y un dominio Fc que se une a CD16.

Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia que el anticuerpo bivalente NKG2D-unión-F4-TrunkET-BCMA (dominios de unión de SEQ ID NO: 162, 163 y 165) muestra una unión mejorada a BCMA con valores de EC50 subnanomolares y una citotoxicidad superior a largo plazo en comparación con el anticuerpo en dos líneas celulares que expresan BCMA en baja (KMS12-PE) o alta (MM.1R) cantidad en comparación con un anticuerpo monoclonal anti-BCMA (Figs. 3 y 4). Dicho anticuerpo bivalente muestra un aumento rápido y sostenido en la unión a BCMA en células KMS12-PE y MM.1R en comparación con el anticuerpo monoclonal el cual solo presenta una mejora limitada, a esto se suma que NKG2D-unión-F4-TrunkET-BCMA media una citotoxicidad superior a largo plazo evidenciado en el agotamiento mediado por NK en ambas líneas celulares después de 20 horas y mostrando con dicho anticuerpo bivalente una muerte más potente que el anticuerpo monoclonal (figs. 7, 8, 9 y 10). Además, el anticuerpo bivalente no es capaz de unirse a NKG2D en células KHYG-1 que expresan dicho antígeno, pero no CD16, pero si en células transducidas para la expresión del mismo, sin embargo, lo hace en un nivel MF1 levemente más alto que el anticuerpo monoclonal, en tanto que, el anticuerpo NKG2D-unión-F3-TrunkET-BCMA (dominios de unión de SEQ ID NO: 161, 163 y 165) si tiene la capacidad de unirse a células KKYG-1 que expresan CD16 con una MFI más alta que el anticuerpo monoclonal (Figs. 11 y 12). Así mismo, el anticuerpo NKG2D-unión-F4-TrunkET-BCMA tiene la capacidad de

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>

Resolución N° 50778

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

mejorar la lisis de células KMS12-PE cuando se cultivan en forma conjunta con linfocitos T CD8+ activados (Fig. 14). También dicho anticuerpo mejora la lisis de células KM212-PE cuando se cultivan de forma conjunta con los linfocitos T CD8+ activados, pero no en ausencia de células efectoras en contraste con un anticuerpo monoclonal anti-BCMA (figs. 15A y 15B). Adicionalmente, el anticuerpo F4 TriNKET estimuló una mayor proporción de linfocitos NK con una potencia mejorada contra ambas líneas celulares evaluadas mostrando un aumento en desgranulación y la producción de IFN γ con un valor subnanomolar de EC50 (Figs. 16A y 16B). Por tanto, los resultados sugieren que los anticuerpos reclamados tienen potencial como anticancerígeno.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 26 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y esta Oficina encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Que de acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “PROTEÍNAS DE UNIÓN MULTIESPECÍFICAS QUE SE UNEN A BCMA, NKG2D Y CD16 PARA CÁNCER”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“PROTEÍNAS DE UNIÓN MULTIESPECÍFICAS QUE SE UNEN A BCMA, NKG2D Y CD16 PARA CÁNCER”

Clasificación IPC: A61K 39/395, C07K 16/28.

Reivindicaciones: 1 a 26 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0001410 el 28 de febrero de 2024.

Titular: DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

Dirección: 180 3RD AVENUE, SIXTH FLOOR, WALTHAM MA 02451 MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Bradley M. LUNDE, Ronnie Rong WEI, Gregory P. CHANG, William HANEY, Bianka PRINZ, Daniel FALLON, Mitchell BIGELOW, Asya GRINBERG, Nicolai WAGTMANN, Ann F. CHEUNG y Steven O'NEIL.

Prioridad N° 8/08/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/716,207.

Solicitud internacional N°: PCT/US2019/045632

Fecha: 8 de agosto de 2019.

Vigente desde: 8 de agosto de 2019

Hasta: 8 de agosto de 2039.

Resolución N° 50778

Ref. Expediente N° NC2021/0001410

ARTÍCULO 2: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 de agosto de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.08.30
23:02:30 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.