

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

Señores
SANOFI

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNA TRIESPECÍFICA QUE SE UNE A HER2, CD28 Y CD3, QUE COMPRENDE CUATRO CADENAS POLIPEPTÍDICAS Y COMPOSICIÓN QUE LA COMPRENDE”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/027320

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de abril de 2020.

PRIORIDADES: US 62/831,57 9 de abril de 2019.
EP 19306261.9 22 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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 27 de junio de 2024 bajo el número NC2021/0014918, 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 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 tres sitios de unión a antígeno. Un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28, un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3 y un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido HER2 humano.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0014918 presentado el 27 de junio de 2024.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0014918 presentado el 27 de junio de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "PROTEÍNA TRIESPECÍFICA QUE SE UNE A HER2, CD28 Y CD3, QUE COMPRENDE CUATRO CADENAS POLIPEPTÍDICAS Y COMPOSICIÓN QUE LA COMPRENDE".

4.2. 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 y carece de sustento porque menciona "L1, L2, L3 y L4 son conectores de aminoácidos cada uno de los cuales tiene una longitud independiente de 0 a 100 aminoácidos" pero esto da lugar a un sinnúmero de conectores que no son explorados por el solicitante y por ende de polipéptidos que no son explorados por el solicitante. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción e indicar de manera inequívoca la secuencia de los conectores L1, L2, L3, L4. Además, la reivindicación 1 no es clara y carece de sustento porque menciona "el dominio VH3 comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO:1) o GFNIRDY (SEQ ID NO:2)," "una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO:3), IYPTQGYT (SEQ ID NO:4), o IYPTNAYT (SEQ ID NO:5)" "una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO:6), SRWGGEFGFYAMDY (SEQ ID NO:7), o SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO:8)" el dominio VL3 comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO:9) o QDVQTA (SEQ ID NO:10)", pero la expresión "o" es opcional y da lugar a un sinnúmero de combinaciones de CDRs que no son explorados por el solicitante y, por tanto, polipéptidos que no están sustentados. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción y mencionar únicamente las verdaderas modalidades de polipéptidos que comprende la proteína multiespecífica.

La reivindicación 2 no es clara porque no menciona las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera, sino solamente de VH1 y VL1, se sugiere mencionar todas las características técnicas esenciales de los polipéptidos que componen la proteína en la reivindicación independiente.

La reivindicación 3 no es clara y carece de sustento porque menciona que la VH2 puede comprender la SEQ ID NO: 93 o 302, y que la VL2 puede comprender la SEQ ID NO: 95, 96, 97 o 98, pero esto da lugar a un sinnúmero de combinaciones de polipéptidos que comprenden combinaciones de regiones variables de cadena pesada y ligera que nos on

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

exploradas por el solicitante. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción y mencionar de manera inequívoca las modalidades de proteínas con la SEQ ID NO: de VH y VL de cada uno de los polipéptidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 4 no es clara porque menciona que la VH3 puede comprender la SEQ ID NO: 72, 73, 74 75 o 76 y que la VL3 puede comprender la SEQ ID NO: 77 o 78, pero esto da lugar a un sinnúmero de combinaciones de polipéptidos que comprenden combinaciones de regiones variables de cadena pesada y ligera que nos son exploradas por el solicitante. Se sugiere reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción y mencionar de manera inequívoca las modalidades de proteínas con la SEQ ID NO: de VH y VL de cada uno de los polipéptidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 6 y 7 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 7 no es clara porque menciona “*comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGSGSSGSGG (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), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 71).*”, pero esto da lugar a un sinnúmero de polipéptidos y de proteínas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere mencionar de manera inequívoca cuál es el enlazador L1, L2, L3 y L4 que lleva la proteína reclamada con su SEQ ID NO respectivo de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 8 no es clara porque no menciona cuál es la SEQ ID NO de L3 y L4. Se sugiere mencionar las SEQ ID NO: L3 y L4 de acuerdo con la descripción.

La reivindicación 8 no es clara y carece de sustento porque menciona “*donde al menos uno de L1, L2, L3 o L4 comprende la secuencia DKTHT (SEQ ID NO: 66)*”, pero la expresión “*al menos uno*” es imprecisa y da lugar a un sinnúmero de polipéptidos y de proteínas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere eliminar las expresiones imprecisas y de manera inequívoca los enlazadores que van en la proteína de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 9 no es clara porque menciona “*donde al menos uno de L1, L2, L3 o L4 comprende la secuencia DKTHT (SEQ ID NO: 66)*”, pero la expresión “*al menos uno*” es imprecisa y da lugar a un sinnúmero de polipéptidos y de proteínas que no son exploradas por el solicitante. Se sugiere eliminar las expresiones imprecisas y de manera inequívoca los enlazadores que van en la proteína de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 10 y 20 mencionan características técnicas esenciales de la proteína que deberían ser mencionadas en la reivindicación independiente. Se sugiere incluir la SEQ ID NO de los enlazadores en la reivindicación independiente 1.

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

La reivindicación 11 carece de sustento porque no se evidencia desarrollo de proteínas que comprendan las secuencias mencionadas con las sustituciones en las posiciones de aminoácidos. Se sugiere mencionar la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 12 carece de sustento porque no se evidencia desarrollo de proteínas que comprendan las secuencias mencionadas con las sustituciones en las posiciones de aminoácidos. Se sugiere mencionar la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 13 carece de sustento porque no se evidencia desarrollo de proteínas que comprendan las secuencias mencionadas con las sustituciones en las posiciones de aminoácidos. Se sugiere mencionar la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 14 carece de sustento porque no se evidencia desarrollo de proteínas que comprendan las secuencias mencionadas con las sustituciones en las posiciones de aminoácidos. Se sugiere mencionar la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 15 carece de sustento porque no se evidencia desarrollo de proteínas que comprendan las secuencias mencionadas con las sustituciones en las posiciones de aminoácidos. Se sugiere mencionar la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 16 carece de sustento porque no se evidencia desarrollo de proteínas que comprendan las secuencias mencionadas con las sustituciones en las posiciones de aminoácidos. Se sugiere mencionar la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 17 carece de sustento porque no se evidencia desarrollo de proteínas que comprendan las secuencias mencionadas con las sustituciones en las posiciones de aminoácidos. Se sugiere mencionar la materia que encuentra sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 1 y 18 no son concisas porque reclaman la misma materia. Se sugiere dejar una de las dos reivindicaciones donde se incluyan todas las características técnicas esenciales de la proteína reclamada de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 2 y 19 no son concisas porque reclaman la misma materia. Se sugiere dejar una de las dos reivindicaciones donde se incluyan todas las características técnicas esenciales de la proteína reclamada de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 21 carece de sustento porque no se evidencia desarrollo de proteínas que comprendan las secuencias mencionadas con las sustituciones en las posiciones de aminoácidos. Se sugiere mencionar la materia que encuentra sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 22 y 23 a 26 no son claras porque no es posible caracterizar un polinucleótido por la proteína que codifica sino por sus características técnicas esenciales. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 24 no es clara porque menciona “Una célula hospedera aislada que comprende la molécula de ácido nucleico”, pero la expresión célula puede hacer referencia a una célula de planta que no es patentable. Se sugiere reemplazar la expresión célula por línea celular.

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

La reivindicación 25 no es clara porque menciona “*célula anfitriona*” cuando debería ser célula hospedera y menciona “*célula de mamífero*”, pero esto puede hacer referencia a células embrionarias, lo cual no es patentable. Se sugiere reemplazar la expresión célula por línea celular.

Las reivindicaciones 27 y 28 no son claras y carecen de sustento porque mencionan “*Un sistema vector que comprende uno, dos, tres o cuatro vectores que codifican una primera, segunda, tercera, y cuarta cadenas polipeptídicas de una proteína de unión*”. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y reclamar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

Las reivindicaciones 29 y 30 carecen de sustento porque no se evidencia el desarrollo de kits que comprendan nucleótidos.

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.

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.

4.3. 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 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:

“(...) e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes”

La descripción no es clara ni suficiente porque no se evidencia el desarrollo de proteínas que comprendan la combinación de CDRs de SEQ ID NO: 1 o 2; 3, 4 o 5; 6, 7 o 8; 9 o 10, 11 y 12; así mismo, no se evidencia el desarrollo de proteínas que comprendan un polipéptido que tenga la combinación de VH2 SEQ ID NO: 93 o 302 y VL2 de SEQ ID NO: 95, 96, 97 o 98; ni de polipéptidos de VH3 que comprenda la SEQ ID NO: 72, 73, 74, 75 o 76 en combinación con VL3 de SEQ ID NO: 77 o 78. Esto daría 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 capacitada en la

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

materia tendría una carga excesiva de ensayo y error para llegar a la proteína reclamada en la solicitud y que tiene los efectos reclamados.

La descripción no es clara ni suficiente porque menciona “L1, L2, L3 y L4 son conectores de aminoácidos cada uno de los cuales tiene una longitud independiente de 0 a 100 aminoácidos” o “comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 69), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGSGSSGSGG (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), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 70), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO: 68), GQPKAAP (SEQ ID NO: 67), y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 71)”, pero esto 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 capacitada 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 reclamados.

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 capacitada en la materia llegar a la proteína reclamada que comprende las mutaciones del botón de ojal.

La descripción no es clara ni suficiente porque no están probadas todas las posibles proteínas reclamadas, ni proteínas que comprenden todas las sustituciones y delecciones sobre la cadena constante, ni tampoco se evidencia el desarrollo de proteínas que comprendan todas las mutaciones mencionadas. Tampoco se evidencia el desarrollo de kits. Por tanto, no es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier proteína ni a un kit.

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. Unidad de Invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2017180913, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 101; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 103. (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 2: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 105; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 107 (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 3: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 113; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 114; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 115 (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 4: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104; la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131 (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 5: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 141; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 143 (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 6: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

de aminoácidos de SEQ ID NO: 138; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139; (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 7: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 145; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 146; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 147 (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 8: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 153; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 155; (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 9: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152; la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 287; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289; (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 10: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 290; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 291; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 292; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 293; (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 11: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 295; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296; y la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 297 (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

Grupo inventivo 12: Una proteína de unión que comprende tres sitios de unión a antígeno, el primero que se une a CD28, el segundo CD3 y el tercero a HER2, donde la proteína comprende: la primera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298; la segunda cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 299; la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300; y la cuarta cadena

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 301. (Reivindicaciones 1 a 30 parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago de examen de patentabilidad.

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

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 9 de 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 encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2017180913	“Trispecific and/or trivalent binding proteins”	19 de octubre de 2017
D2	US20180057597	“Anti-cd3 antibodies, anti-cd123 antibodies and bispecific antibodies specifically binding to cd3 and/or cd123”	1 de marzo de 2018

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).

D2² divulga una proteína de unión similar a un anticuerpo que se une específicamente a CD3 y se une específicamente a al menos un antígeno adicional, por ejemplo, CD123. (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.

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/c1/81/0b/a8e98e9194bce4/WO2017180913A2.pdf>
²<https://patentimages.storage.googleapis.com/9c/81/5f/1d0db911d3a32a/US20180057597A1.pdf>

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

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 27 de junio de 2024) refiere a: “Una proteína de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman tres sitios de unión a antígeno, en donde una primera cadena polipeptídica comprende una estructura representada por la fórmula: (...)”. 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 de unión que comprende cuatro cadenas polipeptídicas que forman 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)	Una proteína de unión que comprende dos sitios de unión a antígeno (todo el documento).
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).	Donde la primera cadena polipeptídica comprende una estructura VD1-L1-VD2-L2-CL [I] (reiv. 9).
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).	La segunda cadena polipeptídica comprende una estructura VD3-L3-VD4-L4-CH1-Fc [III] (reiv. 9).
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 un tercer polipéptido Fc3, que es la región bisagra de inmunoglobulina y los dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina CH2, CH3 de una inmunoglobulina; (reiv. 9).
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: VL3-CL1-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	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;	en donde: VD1 es un dominio variable de cadena pesada o ligera de una primera inmunoglobulina; VD2 es un dominio variable de cadena pesada o ligera de una segunda inmunoglobulina; VD3 es un dominio variable de cadena pesada o ligera de dicha segunda inmunoglobulina; VD4 es un dominio variable de cadena pesada o ligera de dicha primera inmunoglobulina; CL es un dominio constante de cadena ligera de una inmunoglobulina; CH1 es un dominio constante de cadena pesada CH1 de una inmunoglobulina; Fc es la región bisagra de inmunoglobulina y los dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina CH2, CH3 de una inmunoglobulina; (reiv. 9).



Superintendencia de
Industria y Comercio

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

dominio constante de cadena pesada CH3 de inmunoglobulina; bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina que conecta los dominios CH1 y CH2; y	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 Reiv. 2).	
L1, L2, L3 y L4 son conectores de aminoácidos cada uno de los cuales tiene una longitud independiente de 0 a 100 aminoácidos;	y L1, L2, L3 y L4 son conectores de aminoácidos; (Reiv. 2). L1, L2, L3 y L4 tienen cada uno independientemente cero aminoácidos de longitud o comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO:175), y GSGSSGSGG (SEQ ID NO: 148); o (b) L1, L2, L3 y L4 comprenden cada uno independientemente una secuencia seleccionada del grupo que consiste en GGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO:175) y GSGSSGSGG (SEQ ID NO:148) (Reiv. 29).	L1, L2, L3 y L4 son enlaces de aminoácidos; (reiv. 9).
en donde el polipéptido de fórmula I y el polipéptido de fórmula II forman un par de cadena ligera-cadena pesada cruzadas;	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 el polipéptido de fórmula [I] y el polipéptido de fórmula [III] forman un par de cadenas pesadas y cadenas ligeras entrecruzadas; en donde el polipéptido de fórmula [III] se heterodimeriza con el tercer polipéptido a través de su dominio Fc; y en donde VD1 y VD4, o VD2 y VD3 comprenden un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera del anticuerpo (reiv. 9)
en donde VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28,	en donde VH1 y VL1 forman un primer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD28 (Párr. [0016]).	No menciona
, en el que el dominio VH1 comprende una secuencia CDR H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GYTFTSYY (SEQ ID NO:49), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPGNVNT (SEQ ID NO:50), y una secuencia CDR-H3 que	En donde el dominio 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). Donde las SEQ ID NO: 28, 29 y 30 de D1 tienen un 100% de identidad y cobertura con las SEQ ID NOS: 49, 50 y 51 de la	No menciona



Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

comprende la secuencia de aminoácidos de TRSHYGLDWNFDV (SEQ ID NO:51),	solicitud respectivamente (alineamiento 1)	
y el dominio VL1 comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QNIYVW (SEQ ID NO:52), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de KAS (SEQ ID NO:53) y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQGQTYPY (SEQ ID NO:54)	VL1 comprende una secuencia 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). Donde la SEQ ID NO: 46,47 y 48 de D1 tienen un 100% de identidad con la SEQ ID NO:52, 53 y 54 de la solicitud respectivamente.(alineamiento 2)	No menciona
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 (Párr. [0016]).	El primer sitio de unión se une a CD3 (todo el documento).
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	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 y36 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 3). 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 4) que corresponde a la región variable de cadena pesada del sitio que se une a CD3 (Reiv. 49).	El primer sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 103 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 103 en una sustitución de aminoácido; y una CDR2-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 104 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 104 en una o más sustituciones de aminoácidos; y una CDR3-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 105 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 105 en una sustitución de aminoácido; y (reiv. 1).
el dominio VL2 comprende una secuencia CDR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo formado por QSLVHQNAQTY (SEQ ID NO:59), QSLVHENLQTY (SEQ ID NO:60), QSLVHENLFTY (SEQ ID NO:61) y QSLVHENLRTY (SEQ ID NO:62), 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 GGGTQYPFT (SEQ ID NO: 65); y	El dominio VL2 comprende una CDR-L1 de SEQ ID NO: 52, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 53 y una CDR-L3 de SEQ ID NO: 54 (Reiv.23). Donde la SEQ ID NO: 52 de D1 tiene un 81.82% y 72.73% con la SEQ ID NO: 59, 60, 61 y 62 de la solicitud (Alineamiento 5). En tanto, la SEQ ID NO:53 de D1 tiene un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 64 de la solicitud; y la SEQ ID NO: 54 de D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO:65 de la solicitud, pero difiere que	un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10 en una sustitución de aminoácido; y una CDR2-L de secuencia de aminoácidos KVS o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos KVS en una sustitución de aminoácido; y una CDR3-L de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 o





Superintendencia de
Industria y Comercio

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

	presenta dos aminoácidos menos (Alineamiento 6).	una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 en una sustitución de aminoácido (reiv. 1). Donde la SEQ ID NO: 10 de D2 tiene un 72.73% de identidad con las SEQ ID NOS: 59, 60, 61 y 62 de la solicitud (alineamiento 13); en tanto que la CDRL2 de D2 es KVS que es un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 64 (KVS) de la solicitud y SEQ ID NO: 11 de D2 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 65 de la solicitud (alineamiento 14).
en donde VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido HER2 humano, en donde:	en donde VH3 y VL3 forman un tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido que puede ser HER2 humano, en donde (Párr. [0016]).	En donde el sitio de unión a CD123 comprende:
(a) el dominio VH3 comprende una secuencia CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de GFNIKDTY (SEQ ID NO:1) o GFNIRDY (SEQ ID NO:2), una secuencia CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de IYPTNGYT (SEQ ID NO:3), IYPTQGYT (SEQ ID NO:4), o IYPTNAYT (SEQ ID NO:5), y una secuencia CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO:6), SRWGGEFGYAMDY (SEQ ID NO:7), o SRWGGSGFYAMDY (SEQ ID NO:8),	Donde el tercer polipéptido comprende la SEQ ID NO:1 que comprende las CDRs de VH3, 1, 2 y 3 (Párr. [0027], [0127], [0128], [0313]; Reiv. 58). La SEQ ID NO:1 de D1 comprende la SEQ ID NO: 1, 3 y 6 de la solicitud con un 100% de identidad y cobertura (Alineamiento 7)	un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 227 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 227 en una sustitución de aminoácido; una CDR2-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 228 o SEQ ID NO: 353 o SEQ ID NO: 279, o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 228 o SEQ ID NO: 353 o SEQ ID NO: 279 en una o más sustituciones de aminoácidos; y una CDR3-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 229 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 229 en una sustitución de aminoácido; y (reiv. 17).
Y el dominio VL3 comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QDVNTA (SEQ ID NO:9) o QDVQTA (SEQ ID NO:10), una secuencia CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SAS (SEQ ID NO:11), y una secuencia CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de QQHYTTP (SEQ ID NO:12)	Donde el tercer polipéptido comprende la SEQ ID NO:2 que comprende las CDRs de VL3, , 2 y 3 (Párr. [0027], [0127], [0128], [0313]; Reiv. 58). La SEQ ID NO:2 de D1 comprende la SEQ ID NO. 9, 11 y 12 de la solicitud con un 100% de identidad y cobertura (Alineamiento 8).	un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 231 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 231 en una sustitución de aminoácido; una CDR2-L de la secuencia de aminoácidos RDD o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos RDD en una sustitución de aminoácido; y una CDR3-L de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 232 o una secuencia de



Ref. Expediente N° NC2021/0014918

		aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 232 en una sustitución de aminoácido (reiv. 17).
--	--	--

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). En donde el dominio 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). Donde las SEQ ID NO: 28, 29 y 30 de D1 tienen un 100% de identidad y cobertura con las SEQ ID NOS: 49, 50 y 51 de la solicitud respectivamente (Alineamiento 1) VL1 comprende una secuencia 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). Donde la SEQ ID NO: 46,47 y 48 de D1 tienen un 100% de identidad con la SEQ ID NO:52, 53 y 54 de la solicitud respectivamente (Alineamiento 2) en donde VH2 y VL2 forman un segundo sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido CD3 (Párr. [0016]). 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 y36 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 3). 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 4) que corresponde a la región variable de cadena pesada del sitio que se une a CD3 (Reiv. 49). El dominio VL2 comprende una CDR-L1 de SEQ ID NO: 52, una CDR-L2 de SEQ ID NO: 53 y una CDR-L3 de SEQ ID NO: 54 (Reiv.23). Donde la SEQ ID NO: 52 de D1 tiene un 81.82% y 72.73% con la SEQ ID NO: 59, 60, 61 y 62 de la solicitud (Alineamiento 5). En tanto, la SEQ ID NO:53 de D1 tiene un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 64 de la solicitud; y la SEQ ID NO: 54 de D1 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO:65 de la solicitud, pero difiere que presenta dos aminoácidos menos (Alineamiento 6). En donde VH3 y VL3 forman un



Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

tercer sitio de unión a antígeno que se une a un polipéptido que se une a un polipéptido que puede ser HER2 humano, en donde (Párr. [0016]). Donde el tercer polipéptido comprende la SEQ ID NO:1 que comprende las CDRs de VH3, 1, 2 y 3 (Párrs. [0027], [0127], [0128], [0313]; Reiv. 58). La SEQ ID NO:1 de D1 comprende la SEQ ID NO: 1, 3 y 6 de la solicitud con un 100% de identidad y cobertura (Alineamiento 7). El tercer polipéptido comprende la SEQ ID NO:2 que comprende las CDRs de VL3, 2 y 3 (Párrs. [0027], [0127], [0128], [0313]; Reiv. 58). La SEQ ID NO:2 de D1 comprende la SEQ ID NO. 9, 11 y 12 de la solicitud con un 100% de identidad y cobertura (Alineamiento 8).

Adicionalmente, D1 menciona que 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 9). 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 10). Además, la VH3 tiene 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 (alineamiento 11), y la SEQ ID NO: 2 de D1 tiene un 100% de identidad y cobertura con la SEQ ID NO: 77 de la solicitud (alineamiento 12). 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), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO:175), y GGSGSSGSGG (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), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO:175) y GGSGSSGSGG (SEQ ID NO:148) (Reiv. 29).

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_28      GYTFTSY  8
WO_2020210392_A1_49      GYTFTSY  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 1. 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.



Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2020210392_A1_52      QNIYVM 6
WO_2017180913_A2_46      QNIYVM 6
                        *****

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2020210392_A1_53      KAS    3
WO_2017180913_A2_47      KAS    3
                        ***

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

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

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 46, 47 y 48 de D1 con la SE ID NO: 52, 53 y 54 de la solicitud, respectivamente.

```
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 3. Entre la SEQ ID NO: 34, 35 y 36 de D1 con las SEQ ID NO: 55, 56 y 57 de la solicitud.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017180913_A2_152      QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKDKSNSYAT 60
WO_2017180913_A2_35      -----IKDKSNS--- 7
WO_2020210392_A1_56      -----IKDKSNSYAT 10
                        *****

WO_2017180913_A2_152      YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGLTVTS 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
```

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

Alineamiento 4. 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.

```
Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2020210392_A1_60 100.00 90.91 90.91 72.73 81.82
2: WO_2020210392_A1_61 90.91 100.00 90.91 72.73 72.73
3: WO_2020210392_A1_62 90.91 90.91 100.00 72.73 72.73
4: WO_2017180913_A2_52 72.73 72.73 72.73 100.00 81.82
5: WO_2020210392_A1_59 81.82 72.73 72.73 81.82 100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2020210392_A1_60      QSLVHENLQTY      11
WO_2020210392_A1_61      QSLVHENLFTY      11
WO_2020210392_A1_62      QSLVHENLRTY      11
WO_2017180913_A2_52      QSLVHNNANTY      11
WO_2020210392_A1_59      QSLVHQNAQTY      11
                        *****: *  **
```

Alineamiento 5. Entre las SEQ ID NO: 59, 60, 61, 62.y la SEQ ID NO: 52 de D1

```
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 6 Entre la SEQ ID NO: 53 y 54 de D1 con la SEQ ID NO: 64 y 65 de la solicitud, respectivamente.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2020210392_A1_6      -----0
WO_2020210392_A1_3      -----IYPTNGYT--8
WO_2017180913_A2_1      EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHwVRQAPGKGLEWVARiYPTNGYTRY60
WO_2020210392_A1_1      -----GFNIKDTY-----8

WO_2020210392_A1_6      -----SRWGGDGFYAMDY-----13
WO_2020210392_A1_3      -----8
WO_2017180913_A2_1      ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYwGQGLTVVSS120
WO_2020210392_A1_1      -----8

WO_2020210392_A1_6      -----13
WO_2020210392_A1_3      -----8
WO_2017180913_A2_1      ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS100
WO_2020210392_A1_1      -----8

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2020210392_A1_6 100.00 -nan 100.00 -nan
2: WO_2020210392_A1_3 -nan 100.00 100.00 -nan
3: WO_2017180913_A2_1 100.00 100.00 100.00 100.00
4: WO_2020210392_A1_1 -nan -nan 100.00 100.00
```



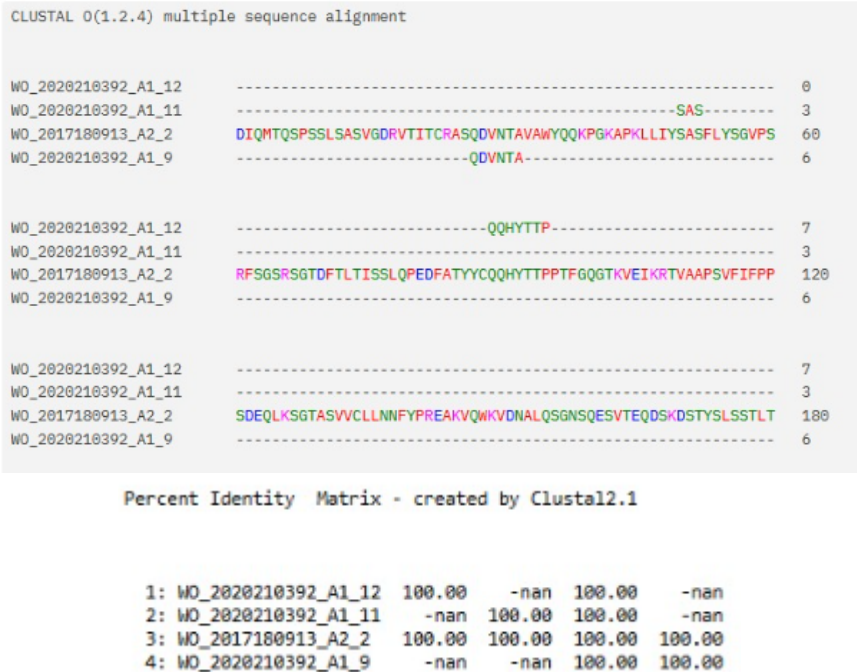


Superintendencia de
Industria y Comercio

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

Alineamiento 7 Entre la SEQ ID NO:1 de D1 con las SEQ ID NO: 1, 3 y 6 de la solicitud mostrando el 100% de identidad y cobertura.



Alineamiento 8: Entre la SEQ ID NO:2 de D1 y las SEQ ID NO: 9, 11 y 12 de la solicitud mostrando el 100% de identidad y cobertura.



Alineamiento 9. 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.





Superintendencia de
Industria y Comercio

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2017180913_A2_152	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKDKSNSYAT	60
WO_2020210392_A1_93	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFTKAWMHWRQAPGKQLEWVAQIKDKSNSYAT	60

WO_2017180913_A2_152	YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTLVTVS	120
WO_2020210392_A1_93	YYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCRGVYYALSPFDYWGQGTLVTVS	120

WO_2017180913_A2_152	S	121
WO_2020210392_A1_93	S	121
*		
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2017180913_A2_153	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHNNANTYLSWYLPKPGQSPQSLIYKVSNR	60
WO_2020210392_A1_95	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLVHQAQTYLSWYLPKPGQSPQSLIYKVSNR	60
*****:***:*****		
WO_2017180913_A2_153	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK	112
WO_2020210392_A1_95	SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCGQGTQYPFTFGSGTKVEIK	112

Alineamiento 10. 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	ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT	120
WO_2020210392_A1_1	-----	8
WO_2020210392_A1_72	ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT	120

Alineamiento 11. 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.



Ref. Expediente N° NC2021/0014918

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	RFSGSRSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP	120
WO_2020210392_A1_9	-----	6
WO_2020210392_A1_77	RFSGSRSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK-----	107

Alineamiento 12. 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.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la proteína divulgada en D1, consiste en que la solicitud reclama el anticuerpo CD3 que comprende CDR-L1 y CDR-L3 de VL2, donde CDR-L1 comprende la SEQ ID NO:59 y la CDR-L3 tiene la SEQ ID NO: 65.

No hay evidencia de que el incluir específicamente las secuencias de CDR-L1 y CDR-L3 de VL2, donde CDR-L1 comprende la SEQ ID NO:59 y la CDR-L3 tiene la SEQ ID NO: 65 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). Además, no es posible reconocer un efecto técnico a cualquier proteína que comprenda una combinación de CDRs de SEQ ID NO:1 o 2; 3, 4 o 5; 6, 7 o 8; 9 o 10, 11 y 12; o de la de CDR de SEQ ID NO: 59, 60, 61 o 62 con cualquiera de los demás CDRs mencionados. Ni que comprendan los enlazadores L1, L2, L3 y L4 son conectores en combinación y cualquier longitud entre 0 a 100 aminoácidos. Asimismo, no se evidencia efecto técnico relacionado con las secuencias reclamadas donde CDR-L1 comprende la SEQ ID NO:59 y la CDR-L3 tiene la SEQ ID NO: 65.

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

Sin embargo, el incluir un CDR-L1 y un CDR-L3 de VL2 alternativo en una proteína multiespecífica CD3 ya está divulgado en D2 que se refiere a una proteína de unión que comprende dos sitios de unión a antígeno, donde la primera cadena polipeptídica comprende una estructura VD1-L1-VD2-L2-CL [I], la segunda cadena polipeptídica comprende una estructura VD3-L3-VD4-L4-CH1-Fc [III], y un tercer polipéptido Fc3, que

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

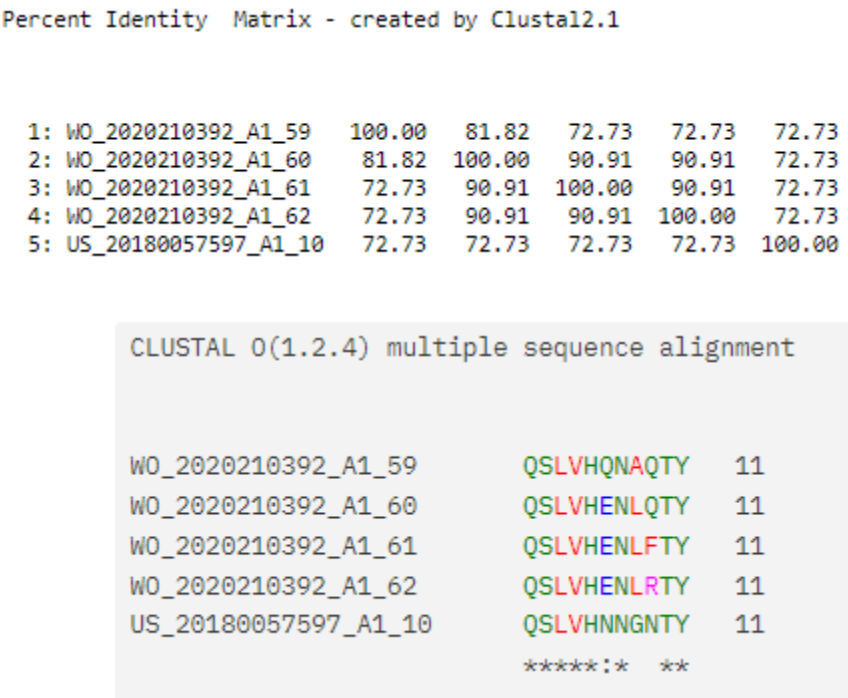
Ref. Expediente N° NC2021/0014918

es la región bisagra de inmunoglobulina y los dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina CH2, CH3 de una inmunoglobulina; (reiv. 9). En donde: VD1 es un dominio variable de cadena pesada o ligera de una primera inmunoglobulina; VD2 es un dominio variable de cadena pesada o ligera de una segunda inmunoglobulina; VD3 es un dominio variable de cadena pesada o ligera de dicha segunda inmunoglobulina; VD4 es un dominio variable de cadena pesada o ligera de dicha primera inmunoglobulina; CL es un dominio constante de cadena ligera de una inmunoglobulina; CH1 es un dominio constante de cadena pesada CH1 de una inmunoglobulina; Fc es la región bisagra de inmunoglobulina y los dominios constantes de cadena pesada de inmunoglobulina CH2, CH3 de una inmunoglobulina; en tanto que, L1, L2, L3 y L4 son enlaces de aminoácidos; (reiv. 9). Así, el polipéptido de fórmula [I] y el polipéptido de fórmula [III] forman un par de cadenas pesadas y cadenas ligeras entrecruzadas; en donde el polipéptido de fórmula [III] se heterodimeriza con el tercer polipéptido a través de su dominio Fc; y en donde VD1 y VD4, o VD2 y VD3 comprenden un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera del anticuerpo (reiv. 9. D2 divulga que el primer sitio de unión se une a CD3 el cual comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 103 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 103 en una sustitución de aminoácido; y una CDR2-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 104 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 104 en una o más sustituciones de aminoácidos; y una CDR3-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 105 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 105 en una sustitución de aminoácido; y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10 en una sustitución de aminoácido; y una CDR2-L de secuencia de aminoácidos KVS o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos KVS en una sustitución de aminoácido; y una CDR3-L de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 en una sustitución de aminoácido (reiv. 1). Donde la SEQ ID NO: 10 de D2 tiene un 72.73% de identidad con las SEQ ID NOS: 59, 60, 61 y 62 de la solicitud (alineamiento 13); en tanto que, la CDRL2 de D2 es KVS que es 100% de identidad con la SEQ ID NO: 64 (KVS) de la solicitud y SEQ ID NO: 11 de D2 tiene 100% de identidad con la SEQ ID NO: 65 de la solicitud (alineamiento 14).

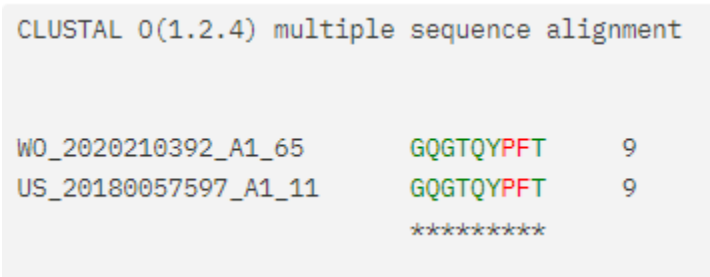
Además, D2 divulga que el sitio de unión a CD123 comprende: un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 227 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 227 en una sustitución de aminoácido; una CDR2-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 228 o SEQ ID NO: 353 o SEQ ID NO: 279, o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 228 o SEQ ID NO: 353 o SEQ ID NO: 279 en una o más sustituciones de aminoácidos; y una CDR3-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 229 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 229 en una sustitución de aminoácido; y (reiv. 17). Y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 231 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 231 en una sustitución de aminoácido; una CDR2-L de la secuencia de aminoácidos RDD o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos RDD en una sustitución de aminoácido; y una CDR3-L de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 232 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 232 en una sustitución de aminoácido (reiv. 17).

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918



Alineamiento 13. Entre la SEQ ID NO: 10 de D2 y las SEQ ID NOs: 59, 60, 61 y 62 de la solicitud.



Alineamiento 14. Entre la SEQ ID NO: 11 de D2 y la SEQ ID NO: 65 de la solicitud mostrando un 100% de identidad y cobertura.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir secuencias alternativas de CDR-L1 Y CDR-L3 donde la CDR-L3 tiene una secuencia con un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 65 de la solicitud como lo enseña D2 en la proteína de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 divulga que 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 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

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

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]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 30 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	WO2017180913	1 a 30	Nivel inventivo
D2	US20180057597	1 a 30	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones al título

El solicitante afirma que *“De acuerdo con las sugerencias del Examinador, se modifica el título de la presente solicitud de la siguiente manera: “PROTEÍNA TRIESPECÍFICA QUE SE UNE A HER2, CD28 Y CD3, QUE COMPRENDE CUATRO CADENAS POLIPEPTÍDICAS Y COMPOSICIÓN QUE LA COMPRENDE”.*

En respuesta a dicho argumentos se debe mencionar que de acuerdo con el numeral 4.1 del presente Oficio el título modificado por el solicitante en la respuesta del radicado NC2021/0014918 presentado el 27 de junio de 2024 se acepta porque refleja la materia presentada en las reivindicaciones y la descripción.

Argumentos frente a las objeciones por excepción de patentabilidad

El solicitante indica que *“El Examinador alega que las reivindicaciones 33-50, 57-64, y 71-85 están dirigidas a métodos de tratamiento, los cuales se encuentran exceptuados de patentabilidad en Colombia. El Examinador además rechaza las reivindicaciones 51-56 como no patentables porque las reivindicaciones recitan un método de expansión de células T. En particular, el Examinador afirma que este método implicaría expandir células fuera de un paciente y posteriormente reintroducir las células al paciente, y por lo tanto sugiere un método de tratamiento.*

A este respecto, se pone de presente que, en el nuevo pliego reivindicatorio, las reivindicaciones 33-64 y 71-85 han sido eliminadas y, en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.



Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

El examinador señala que las reivindicaciones 42-50 y 65-85 no se consideran patentables por cuanto reclaman usos. A este respecto, se pone de presente que las reivindicaciones 42-50 y 65-85 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio y, en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada”.

Se aclara que, el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0014918 el 27 de junio de 2024 no presenta materia exceptuada de patentabilidad. Por tanto, las objeciones han sido superadas.

Argumentos frente a las objeciones por falta de claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “A este respecto, se pone de presente que la reivindicación 1 se modifica para recitar los objetivos de unión y las secuencias CDR de cada sitio de unión a antígeno. La reivindicación 1 se modifica además para recitar que L1 , L2 , L3 y L4 son enlazadores de aminoácidos cada uno independientemente de 0 a 100 aminoácidos de longitud (ver el párrafo [0205] de la descripción que soporta esta definición).

De otro lado, vale la pena resaltar que las reivindicaciones pendientes son claras y están soportadas por la descripción tal como fue inicialmente presentada por cuanto las características estructurales relevantes, es decir, la disposición de dominios constantes y variables para formar 4 cadenas polipeptídicas que proporcionan una proteína de unión trispecífica y/o trivalente, están suficientemente descritas por la descripción. Además, la descripción de la presente solicitud de patente proporciona una plataforma flexible y estable en la que podría introducirse cualquier número de sitios de unión a antígenos específicos mediante la incorporación de conjuntos particulares de secuencias CDR o secuencias de dominio variable completas para cada una de las seis posiciones de dominio variable. En la reivindicación independiente 1, los sitios de unión a antígeno primero, segundo y tercero se dirigen a un polipéptido CD28, un polipéptido CD3 y un polipéptido humano HER2, respectivamente. La solicitud contempla una variedad de secuencias CDR para cada uno de los sitios de unión a antígeno (véanse las Tablas 3, 4 y 5 de la especificación).

De modo que, a la vista de la descripción, una persona con conocimientos ordinarios reconocería claramente las características estructurales de las proteínas de unión y sería capaz de generar proteínas de unión que comprendieran las secuencias CDR recitadas en la reivindicación independiente 1.

En consecuencia, respetuosamente sostenemos que la materia de invención recitada en el nuevo pliego reivindicatorio es clara y se encuentra debidamente soportada en la descripción y por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada”.

Se aclara que, el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0014918 el 27 de junio de 2024 no cumple con lo estipulado en el artículo 30 de la Decisión 486 como se muestra en el numeral 4.2 del presente Oficio. Esto porque la reivindicación independiente 1 presenta expresiones que no son precisas u opcionales que no permiten establecer con claridad cuál es la proteína reclamada, puesto que, tiene varias opciones de CDRs en algunos de los VH y VL de los polipéptidos. Además, la expresión “L1, L2, L3 y L4 son conectores de aminoácidos cada uno de los cuales tiene una longitud independiente de 0 a 100 aminoácidos” da lugar a un sinnúmero de proteínas que no son explorados por el solicitante, puesto que, L1, L2, L3 o L4 podrían tener

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

cualquier tamaño entre 0 y 100 aminoácidos y tampoco indica la SEQ ID NO, por lo cual, podría ser cualquier secuencia.

El solicitante agrega que *“Con respecto a las reivindicaciones 3 y 4 (antiguas reivindicaciones 6 y 14, respectivamente), se modifican para que ya no reciten “y/o”.*

Además, se han eliminado las reivindicaciones 7, 10, 11, 51 del nuevo pliego reivindicatorio y en consecuencia, las objeciones formuladas a las mismas se deben tener por superadas.

Asimismo, la reivindicación 5 (antigua reivindicación 15) se modifica para que ya no recite el lenguaje de porcentaje de identidad.

Con respecto a las reivindicaciones 6 y 7 (antiguas reivindicaciones 16 y 17, respectivamente) y las reivindicaciones 7 y 9 (antiguas reivindicaciones 17 y 19, respectivamente), la objeción formulada a las mismas se debe tener por superada toda vez que la reivindicación 1 se modifica para recitar que “L1 , L2 , L3 y L4 son conectores de aminoácidos cada uno independientemente de 0 a 100 aminoácidos de longitud” (véase el párrafo [0205] de la memoria descriptiva para apoyar esta modificación). Esta modificación aclara que las cadenas polipeptídicas definidas por las fórmulas [I]-[IV] pretenden abarcar secuencias en las que no hay aminoácidos adicionales entre los dominios, es decir, en las que un enlazador tiene 0 aminoácidos de longitud (...) Por lo tanto, a la luz de la divulgación de la solicitud tal como se presentó y del conocimiento general común, una persona con conocimientos ordinarios en la materia entendería cómo diseñar enlazadores de aminoácidos para generar las proteínas de unión de las reivindicaciones pendientes”.

En este caso, es importante reiterar que al indicar las reivindicaciones que los enlazadores L1, L2, L3 y L4 comprende entre 0 y 100 aminoácidos da lugar a un sinnúmero de proteínas que no son exploradas por el solicitante. Ahora bien, aunque una persona capacitada pueda deducir diferentes enlazadores del estado de la técnica, en el caso de la proteína reclamada en la solicitud se evidencia que hay unos enlazadores específicos con unas SEQ ID NO claramente definidas de acuerdo con lo divulgado en la descripción. Por lo tanto, las SEQ ID NO de L1, L2 L3 y L4 son características técnicas esenciales de la proteína que deberían ser incluidas en la reivindicación independiente.

El solicitante añade *“Con respecto a la reivindicación 12 (antigua reivindicación 22), se pone de presente que es bien conocido en la técnica cómo introducir mutaciones en la región Fc de una proteína con el fin de alterar sus características estructurales o funciones biológicas, tales como: “(1) la formación de enlaces disulfuro, (2) la incompatibilidad con una célula huésped seleccionada, (3) la heterogeneidad N-terminal tras la expresión en una célula huésped seleccionada, (4) la glicosilación, (5) la interacción con el complemento, (6) la unión a un receptor Fc distinto de un receptor de salvamento, o (7) la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)” (ver el párrafo [0213] de la descripción). Por ejemplo, la presente solicitud divulga una variante de Fc que comprende sustituciones de aminoácidos E233P, F234V y L235A y una delección en 236 para reducir o eliminar la unión de Fc I y/o Fc II (ver el párrafo [0224] de la descripción). Por lo tanto, a la luz de la divulgación de la solicitud tal como se ha presentado y el conocimiento general común, una persona con conocimientos ordinarios en la materia entendería cómo generar proteínas de unión que comprenden la variante de Fc recitada en la reivindicación 12.*

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

Con respecto a las reivindicaciones 14-17 (antiguas reivindicaciones 24-27, respectivamente), el solicitante afirma respetuosamente que es bien sabido en la técnica que las subclases de anticuerpos IgG (por ejemplo, IgG1 e IgG4) son similares en su estructura general y tienen un alto grado de homología de secuencia. Por ejemplo, la región Fc tanto de IgG1 como de IgG4 comprende un par de dominios de cadena pesada CH2 y CH3 que están conectados a las regiones de unión a antígeno a través de una región bisagra. Además, la presente especificación contempla todas las subclases de anticuerpos IgG para generar las proteínas de unión de la divulgación. Por ejemplo, la especificación divulga que, en algunas realizaciones, "la región Fc es una región Fc humana, por ejemplo, una región Fc IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana" (ver el párrafo [0212] de la descripción; énfasis añadido). Por lo tanto, a la luz de la divulgación de la solicitud tal como se presentó y del conocimiento general común, una persona con conocimientos ordinarios en la materia entendería cómo generar proteínas de unión que comprendan los dominios bisagra-C -CH2H3 de IgG o IgG4 humanos de las reivindicaciones pendientes".

Frente a estos argumentos es importante mencionar que de acuerdo con la descripción hay una serie de proteínas donde algunas comprenden las mutaciones y otras no. Por tanto, pese a que las mutaciones mencionadas pueden deducirse del estado del arte, no todas las proteínas que tienen sustento comprenden las mutaciones y en este sentido, se estaría hablando de proteínas que no son exploradas por el solicitante. De esta forma, es importante indicar para las proteínas reclamadas en el capítulo reivindicatorio cuáles son las mutaciones que las mismas presentan.

El solicitante manifiesta que "Con respecto a las reivindicaciones 24 y 25 (antiguas reivindicaciones 30 y 31, respectivamente), se pone de presente que se reemplazó la expresión "Una célula anfitriona" por "Una célula hospedera", de acuerdo con las sugerencias del Señor Examinador (...).

A este respecto, se pone de presente que la reivindicación 27 se modifica para recitar que el sistema vectorial comprende "uno, dos, tres o cuatro vectores que codifican una primera, segunda, tercera y cuarta cadena polipeptídica de una proteína de unión". La modificación se apoya en el párrafo [0231]. Además, el Solicitante afirma respetuosamente que los métodos para construir los polinucleótidos que codifican los polipéptidos que forman las proteínas de unión, incorporando estos polinucleótidos en vectores de expresión recombinantes, e introduciendo dichos vectores en células huésped son bien conocidos por una persona con conocimientos ordinarios en la materia (ver párrafo [0232] de la descripción).

Con respecto a la reivindicación 29 (antigua reivindicación 88), vale la pena aclarar que la descripción de la presente solicitud contempla una variedad de kits, incluyendo kits de polinucleótidos como se recita en la reivindicación 29. Por ejemplo, la especificación divulga que, en algunas realizaciones, el kit comprende un contenedor y una etiqueta o prospecto en el contenedor o asociado al mismo. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, bolsas de solución intravenosa, etc. Los recipientes pueden estar hechos de diversos materiales, como vidrio o plástico (ver párrafo [0256] de la descripción).

Con respecto a la reivindicación 30 (antigua reivindicación 89), se ha modificado para recitar que los polinucleótidos primero, segundo, tercero y cuarto están presentes en uno, dos, tres o cuatro vectores de expresión. La modificación se apoya en el párrafo [0231] de la memoria descriptiva. Además, el Solicitante afirma respetuosamente que los métodos para construir los polinucleótidos que codifican los polipéptidos que forman las

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

proteínas de unión, incorporando estos polinucleótidos en vectores de expresión recombinantes, e introduciendo dichos vectores en células huésped son bien conocidos por una persona con conocimientos ordinarios en la materia (ver párrafo [0232] de la descripción)”.

En respuesta a dichos argumentos es importante resaltar que el capítulo reivindicatorio aún se refiere a “célula anfitriona”, además, hace alusión a cualquier célula, lo que puede incluir células vegetales o embrionarias que no son patentables.

De otra parte, se reitera que no hay sustento para reclamar sistema de vectores o kits que comprenden vectores, polinucleótidos o cualquier tipo de kit, porque pese a que se mencione en la descripción no se evidencia el desarrollo de los mismos.

El solicitante adicionalmente indica que “*En términos generales, la reivindicación independiente 1 se modifica para recitar las dianas de unión y las secuencias CDR de cada sitio de unión a antígeno. Además, como ya se ha expuesto en detalle, las reivindicaciones dependientes son claras porque las características estructurales pertinentes se mencionan en las reivindicaciones, es decir, la disposición de los dominios constantes y variables para formar 4 cadenas polipeptídicas que proporcionan una proteína de unión trispecífica y/o trivalente.*

Así entonces, es claro que las objeciones formuladas al pliego reivindicatorio se deben tener por superadas”.

Se reitera que la reivindicación independiente no menciona todas las características técnicas esenciales de la proteína reclamada. Por tanto, no pueden ser subsanadas las objeciones a las reivindicaciones por todas las razones expuestas anteriormente.

Argumentos frente a las objeciones a la descripción

El solicitante afirma que “*El Examinador alega que la descripción no es clara ni suficiente porque menciona "o una secuencia de aminoácidos que sea al menos un 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de". En particular, el Examinador sostiene que una secuencia con al menos un 95% de identidad con las secuencias reivindicadas daría lugar a proteínas de unión que no son exploradas por el Solicitante y se requeriría una experimentación indebida para llegar a las proteínas de unión reivindicadas.*

A este respecto, se pone de presente que la reivindicación 5 (antigua reivindicación 15) ha sido modificada para que ya no recite el lenguaje de porcentaje de identidad. Además, se ha eliminado la reivindicación 11. Por lo tanto, no sería necesaria una experimentación indebida para generar las proteínas de unión que entran dentro del ámbito de las reivindicaciones.

Asimismo, se aclara que la reivindicación independiente 1 se ha modificado para recitar que el dominio VL2 comprende una secuencia CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de QSLVHQNAQTY (SEQ ID NO:59), QSLVHENLQTY (SEQ ID NO:60), QSLVHENLFTY (SEQ ID NO:61), o QSLVHENLRTY (SEQ ID NO:62). Por lo tanto, no sería necesaria una experimentación excesiva para generar las proteínas de unión incluidas en el ámbito de las reivindicaciones.

De otro lado, vale la pena resaltar que es bien sabido en la técnica que "FALA" se refiere a sustituciones específicas de aminoácidos en la región Fc de la proteína (es decir, F234A y L235A). Además, la descripción de la presente solicitud divulga una variante Fc que

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

comprende las sustituciones de aminoácidos F234A y L235A para reducir o eliminar la unión de Fc I y/o Fc II (véase el párrafo [0224] de la especificación). Por lo tanto, a la luz de la divulgación de la solicitud tal como fue presentada y del conocimiento general común, no se requeriría una experimentación indebida para generar las proteínas de unión que entran dentro del alcance de las reivindicaciones.

Asimismo, la descripción ha sido modificada reemplazando la expresión “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” por “La proteína de unión trispecífica mostrada en la FIG. 2A utiliza una región constante IgG4 con una mutación “pomosen-agujeros”, donde el pomo está en el segundo par de polipéptidos con un único dominio variable”, con el fin de hacer claridad en la traducción del texto y las enseñanzas de la descripción. Las mutaciones de perilla/pomo y agujero son bien conocidas en la técnica y se refieren a mutaciones en la región Fc de una proteína para promover la heterodimerización de dos polipéptidos Fc. Generalmente, tales mutaciones implican una protuberancia (“perilla”) en la interfaz de un polipéptido y una cavidad correspondiente (“agujero”) en la interfaz del otro polipéptido, de tal manera que la protuberancia puede colocarse en la cavidad para promover la formación del heterodímero. Además, la presente especificación contempla una variedad de mutaciones de protuberancia y agujero, incluyendo sustituciones de aminoácidos son Y349C, T366S, L368A, Y407V, S354C, y T366W (ver el párrafo [0214] de la descripción). Por lo tanto, a la luz de la divulgación de la solicitud tal como fue presentada y del conocimiento general común, no se requeriría una experimentación indebida para generar las proteínas de unión que entran dentro del alcance de las reivindicaciones.

En la página 80 de la descripción conforme a las sugerencias del Examinador, se ha reemplazado la expresión “Tabla 2. Secuencias de proteínas de unión nti-CD38” por “Tabla 2. Secuencias de proteínas de unión antiCD38”. Adicionalmente, se ha modificado la descripción para mencionar de manera correcta que el número y fecha de la prioridad de la solicitud corresponde a EP 19306261.9 del 2 de octubre de 2019 en lugar de EP19306311.2 presentada el 8 de octubre de 2019.

Finalmente, se ha modificado la descripción reemplazando la expresión “alcalinos” ha sido reemplazada por “básicos” y se pone de presente que el nuevo pliego reivindicatorio no comprende las expresiones “hidrofobos” e “hidrofilos”. En este sentido el pliego reivindicatorio y descriptivo han sido modificados con el fin de responder a los requerimientos elevados por su Despacho”.

Se aclara que, aunque el capítulo descriptivo modificado permite superar las objeciones realizadas acerca de los errores tipográficos, no cumple con lo estipulado en el artículo 28 de la Decisión 486 como se evidencia en el numeral 4.3 del presente Oficio. Esto debido a que carece de claridad y suficiencia porque no se evidencia el desarrollo de proteínas que comprendan la combinación de CDRs de SEQ ID NO:1 o 2; 3, 4 o 5; 6, 7 o 8; 9 o 10, 11 y 12; así mismo, no se evidencia el desarrollo de proteínas que comprendan un polipéptido que tenga la combinación de VH2 SEQ ID NO: 93 o 302 y VL2 de SEQ ID NO: 95, 96,97 o 98; ni de polipéptidos de VH3 que comprenda la SEQ ID NO: 72, 73, 74, 75 o 76 en combinación con VL3 de SEQ ID NO: 77 o 78. Por tanto, una persona capacitada 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 reclamados.

Adicionalmente, menciona “L1, L2, L3 y L4 son conectores de aminoácidos cada uno de los cuales tiene una longitud independiente de 0 a 100 aminoácidos” o “comprenden una

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

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 GGSGSSGSGG (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 GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 71)", pero esto daría lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante, además no podría extrapolarse los efectos técnicos a cualquier proteína.

Ahora, respecto a las mutaciones en el botón de ojal, debe indicarse que la descripción presenta diversas proteínas, por lo cual, debería especificarse a que proteína se refieren porque una combinación de mutaciones da lugar a proteínas que no son desarrollados ni explorados, 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.

Tampoco están probadas todas las posibles proteínas reclamadas, ni proteínas que comprenden todas las sustituciones y deleciones sobre la cadena constante, ni tampoco se evidencia el desarrollo de proteínas que comprendan todas las mutaciones mencionadas, ni de kits. Por tanto, no es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier proteína.

Argumentos frente a las objeciones por falta de nivel inventivo

El solicitante argumenta que *"En esta oportunidad se ha citado el documento: - D1: WO2017180913A2*

La materia objeto de protección en el nuevo pliego reivindicatorio es inventiva a la vista de D1 porque la referencia no enseña o sugiere las secuencias CDR anti-CD3 específicas recitadas en las reivindicaciones pendientes. D1 enseña un sitio de unión anti-CD3 que comprende la secuencia CDR-L1 QSLVHNNANTY (es decir, SEQ ID NO: 494). Por el contrario, las reivindicaciones pendientes requieren que el sitio de unión anti-CD3 comprenda una secuencia CDR-L1 que comprenda la secuencia de aminoácidos QSLVHQNAQTY (SEQ ID NO:59), QSLVHENLQTY (SEQ ID NO:60), QSLVHENLFTY (SEQ ID NO:61), o QSLVHENLRTY (SEQ ID NO:62). El examinador alega que "la persona normalmente experta en la materia estaría motivada para incluir un CDR-H1 alternativo de VL2 como enseña D1 en la proteína tri-específica de D1, llegando así a la materia de la reivindicación 1". Sin embargo, el examinador no ha proporcionado ninguna justificación para seleccionar arbitrariamente la CDR-L1 del sitio de unión anti-CD3 de las proteínas de unión para reducir el número de residuos de Asn, para mantener uno de los residuos de Asn en la CDR-L1 presente mientras se mutan otros tres sitios en la CDR-L1, o para retener un residuo de Asn en la CDRH2 del mismo sitio de unión anti-CD3.

El examinador tampoco ha aportado ninguna justificación de por qué una persona experta seleccionaría arbitrariamente las sustituciones específicas de aminoácidos mencionadas en la reivindicación 1. Además, D1 no aporta ninguna prueba de que la mutación de uno o más residuos de Asn en las CDR proporcione un sitio de unión que mantenga una unión de alta afinidad con CD3. Por ejemplo, la presente solicitud describe que la introducción de algunos conjuntos de mutaciones (por ejemplo, 32/33 QQ y 33/35QQ) en el dominio VL del sitio de unión anti-CD3 condujo a una unión drásticamente reducida a CD3, mientras que las mutaciones 32/35 QQ retuvieron una unión casi de tipo salvaje (ver párrafo [0310]). Además, algunos sitios de unión anti-CD3 mutados "según sujetos a

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

una desamidación superior al 15%", mientras que otros "conducían a una desamidación inferior al 5%" y "también conservaban la unión a CD3" (ver el párrafo [0310]).

Como ilustran estos datos, incluso si el experto estuviera motivado para reducir el número de residuos de Asn en las CDR del dominio VL anti-CD3, la reivindicación D1 no proporciona ninguna orientación para seleccionar específicamente variantes que conserven la unión de alta afinidad a CD3 al tiempo que eliminan eficazmente la deamidación, en contraposición a otras variantes que no proporcionan uno o ambos de estos efectos técnicos. Por el contrario, los CDR anti-CD3 mencionados en la reivindicación 1 proporcionan los efectos técnicos de sitios específicos de unión antiCD3 que mitigan los posibles problemas de fabricación al tiempo que conservan "una unión de alta afinidad a los polipéptidos CD3 humanos" (especificación en el párrafo [0009]; véanse también los párrafos [0306] y [0310]), que no se enseñan ni sugieren en la reivindicación D1.

Así pues, es claro entonces que la persona normalmente versada en la materia, a partir de las enseñanzas de D1, no llegaría a la materia recitada en las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio de manera obvia u evidente. Por lo tanto, la invención cumple con los requerimientos del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación así como comprobante de pago por concepto de examen de patentabilidad adicional".

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta nivel inventivo aún continúa siendo pertinente para el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0014918 el 27 de junio de 2024 como se evidencia en el numeral 7.1 del presente Oficio. Como se analiza, el documento más cercano a la solicitud es D1, dado que, divulga una proteína de unión triespecífica 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). Las características técnicas esenciales de la proteína de D1 son casi idénticas a la proteína de la solicitud como se evidencia en el cuadro comparativo. Por tanto, la diferencia encontrada está en la secuencia de CDR-L1 y CDR-L3 de VL2, donde CDR-L1 comprende la SEQ ID NO:59 y la CDR-L3 tiene la SEQ ID NO. 65, lo cual no proporciona una proteína con algún efecto técnico diferente a la proteína de D1 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 efectiva lo que potencialmente mejora la eficacia, ya había sido previsto en dicho documento (Párr. [0378], Figs.3A-4 y 5, ejemplo 3). Asimismo, no se evidencia efecto técnico relacionado con las secuencias reclamadas donde CDR-L1 comprende la SEQ ID NO:59 y la CDR-L3 tiene la SEQ ID NO: 65.

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

Por tanto, la solicitud presenta una proteína alternativa, sin embargo, el incluir una CDRL1 alternativa y una CDRL3 que comprende una secuencia con 100% de identidad con la SEQ ID NO: 65 en una proteína biespecífica CD3 ya está divulgado en D2 que se refiere a una proteína de unión en el primer sitio de unión se une a CD3 el cual comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una CDR1-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 103 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 103 en una sustitución de aminoácido; y una CDR2-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 104 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 104 en una o más sustituciones de aminoácidos; y una CDR3-H de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 105 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 105 en una sustitución de aminoácido; y un dominio variable de cadena ligera que comprende una CDR1-L de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10 en una sustitución de aminoácido; y una CDR2-L de secuencia de aminoácidos KVS o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos KVS en una sustitución de aminoácido; y una CDR3-L de secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 o una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11 en una sustitución de aminoácido (reiv. 1).

Ahora, respecto a los efectos técnicos reclamados por el solicitante en los argumentos, debe mencionarse que la materia reivindicada no es posible reconocérsele un efecto técnico, porque no se evidencian los mismos a cualquier proteína que comprenda una combinación de CDRs de SEQ ID NO: 1 o 2; 3, 4 o 5; 6, 7 o 8; 9 o 10, 11 y 12; así mismo, no se evidencia el desarrollo de proteínas que comprendan un polipéptido que tenga la combinación de VH2 SEQ ID NO: 93 o 302 y VL2 de SEQ ID NO: 95, 96, 97 o 98; ni de polipéptidos de VH3 que comprenda la SEQ ID NO: 72, 73, 74, 75 o 76 en combinación con VL3 de SEQ ID NO: 77 o 78. Puesto que, esto da lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante aún. Además, no podría extrapolarse los efectos técnicos a cualquier proteína. Lo mismo ocurre para L1, L2, L3 y L4 que tienen una longitud independiente de 0 a 100 aminoácidos o que 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 GGSGSSGSGG (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 GGSGSSGSGG (SEQ ID NO: 71) porque nuevamente todas las combinaciones dan lugar a proteínas que no son exploradas por el solicitante, además no podría extrapolarse los efectos técnicos a cualquier proteína.

Finalmente, el objeto que desea solucionar la solicitud es de proporcionar estrategias terapéuticas contra infecciones virales crónica mediante activación y/o amplificación de células T específicas de antígeno viral. Lo cual ya es solucionado por D1. Por tanto, se evidencia que la diferencia entre la proteína de D1 y la de la solicitud podría deducirse del arte previo. Por tanto, las objeciones al nivel inventivo no pueden ser superadas.

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.

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0014918		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/027320		08/04/2020							
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	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 30.
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 (?)
SIPI	16146776	03/06/2016	-	-	A
	WO2015157592	15/10/2015	-	-	A
	WO2015095392	25/06/2015	-	-	A
STN	WO2017165681	28/09/2017	-	-	A
	WO2017081101	18/05/2017	-	-	A
	US20170037128	09/02/2017	-	-	A
	WO2002083738	24/10/2002	-	-	A
	EP3165536	10/05/2017	-	-	A
	WO2016207091	29/12/2016	-	-	A
ORBIT	-	-	-	-	-
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
	US20180057597	01/03/2018	1 a 30	Abstract, reivs. 1 y 9.	Y
	US20190054182A1	20/02/2019	-	-	A
ISA/ EPO/ PATBASE/ GOOGLE PATENTS/	WO2017180913	19/10/2017	1 a 30	Abstract, Reivs. 2, 46 a 50, Ejemplos 1 a 3, Fig. 2, Tabla 1	Y

Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

THE LENS/ STN					
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., <i>et al.</i>	01/04/2016	-	-	A
	Hartman, W. R., <i>et al.</i>	17/05/2010	-	-	A
EPO	WO2018120842A1	04/12/2019	-	-	A
	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://xxxxxxx.		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.			



Oficio N° 30 de 7 de enero de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0014918

	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. <i>Protein engineering, design & selection: 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 naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
“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.	
Fecha del reporte de búsqueda: (04/12/2024)	