

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

Señores
DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNAS QUE SE UNEN A NKG2D, CD16 Y FLT3”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/055497.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 14 de octubre de 2020.
PRIORIDAD: US 62/915,123 15 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 26 de abril de 2023 bajo el número NC2023/0005299, 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 obtener compuestos y métodos para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, particularmente los cánceres de sangre y médula ósea como la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoblástica aguda.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D; (b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une a FLT3; y (c) un dominio Fc de anticuerpo o una porción del mismo suficiente para unirse a CD16, o un tercer sitio de unión a antígeno que se une a CD16, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende: (i) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende la región determinante de complementariedad 1 (CDR1), la región determinante de complementariedad 2 (CDR2) y la región determinante de complementariedad 3 (CDR3) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 11, 4 y 55, respectivamente; y un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, 7 y 8, respectivamente; (...).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 26 de abril de 2023 bajo el número NC2023/0005299.

4. Excepción de Patentabilidad

Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

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

“No serán patentables:

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

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de la reivindicación 62 no es patentable, toda vez que, reclama un método para potenciar la muerte de células tumorales que comprende exponer la célula y una asesina natural (NK) a una cantidad efectiva de la proteína o la composición farmacéutica y, dicho proceso contempla la administración de un principio activo a células tumorales y células NK dentro de un sujeto humano o animal, el cual se considera materia exceptuada de patentabilidad.

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 63 a 67 no es patentable, toda vez que, reclama un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad efectiva de la proteína o la composición farmacéutica a un paciente que lo necesite, el cual se considera materia exceptuada de patentabilidad.

5. De la solicitud de patente

5.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)”

Esta oficina informa que:

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque, presenta múltiples reivindicaciones dependientes e independientes para un objeto de una misma categoría inventiva, ya que las reivindicaciones 1 a 59 se refieren a mismo producto y en algunas reclamaciones se evidencia un alcance superpuesto; así mismo se presentan las reivindicaciones independientes 1, 57 y 58 cuyo objeto de protección es una misma proteína. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos productos mediante las mismas características técnicas y eliminar las reivindicaciones dependientes que tengan alcances superpuestos y, las demás si corresponden a verdaderas modalidades presentarlas como reivindicaciones dependientes de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 1 no es clara, no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una proteína que comprende tres regiones: un sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; un segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 y un dominio Fc “o porción” de este que se une a CD16 o un tercer sitio de unión a CD16; en donde el término “porción” se considera no limitativo ya que, impide establecer la longitud y secuencia de la región referida. Aunado a lo anterior, la parte caracterizante únicamente define estructuralmente el segundo sitio de unión al antígeno FLT3 mediante diez opciones de secuencias para las regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al antígeno e incluye las CDR's SEQ ID NO: 55, 59 y 54 que presentan residuos variables de tipo “X” para los cuales no se refiere en la reivindicación las

Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

opciones de aminoácidos sustituyentes, por lo que, su alcance contempla cualquiera de los 20 residuos de aminoácidos naturales, siendo que, la solicitud no ha explorado todas las posibles proteínas triespecíficas que comprendan todas las combinaciones de seis CDR's variantes con aminoácidos de estructura indeterminada "X" derivadas de las SEQ ID NO: 55, 59 y 54, ni ha explorado cualquier estructura para el dominio de unión a NKG2D y/o para el dominio de unión a CD16 o cualquier "porción" Fc de unión a CD16. Se sugiere a solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las proteínas exploradas en la solicitud, esto se logra sustituyendo los términos imprecisos por secuencias precisas y/o incluyendo las opciones de residuos sustituyentes en las posiciones variantes de los residuos tipo "X" de las SEQ ID NO: 55, 59 y 54; así como, definiendo las demás regiones estructurales por sus secuencias de aminoácidos de las CDR's o de las regiones variables de cadena ligera y pesada, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 2 a 4, 9 y 16 a 23 no son concisas porque, son redundantes ya que, se refieren a la misma proteína definida por las mismas características técnicas ya reclamada en la reivindicación 1. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a la misma materia mediante las mismas características técnicas esenciales.

Las reivindicaciones 5, 12 y 48 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a una proteína que comprende tres regiones: un sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; un segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16 o un tercer sitio de unión a CD16; pero, únicamente se definen uno o dos de los sitios de unión a antígeno(s), no obstante estas regiones, pretenden caracterizarse porque son "al menos" 95% idénticas con respecto a secuencias de referencia para las regiones variables de cadena pesada y ligera y, dicha caracterización es imprecisa porque impide establecer las secuencias de aminoácidos exactas de las variantes contempladas e incluye un sinnúmero de posibles estructuras todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud y podrían incluir modificaciones en regiones esenciales para el reconocimiento del antígeno que resultarían no funcionales para tal fin. Se sugiere a solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las proteínas exploradas en la solicitud, esto se logra sustituyendo los términos imprecisos y la definición mediante porcentajes de identidad de los dominios de unión por las secuencias específicas de las variantes de los pares VH y VL contempladas; así como, definiendo las demás regiones estructurales por sus secuencias de aminoácidos de las CDR's o de las regiones variables de cadena ligera y pesada, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 6, 9 y 13 no son claras, concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman una proteína que comprende tres regiones: un sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; un segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 y un dominio Fc "o porción" de este que se une a CD16 o un tercer sitio de unión a CD16; en donde el término "porción" se considera no limitativo ya que, impide establecer la longitud y secuencia de la región referida. Aunado a lo anterior, la parte caracterizante únicamente define estructuralmente el segundo sitio de unión al antígeno FLT3 mediante las secuencias para las regiones variables de cadena pesada y ligera, pero incluye las SEQ ID NO: 53, 54, 59, 29, 84 u 86 que presentan un residuo variable de tipo "X" en una de sus regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al antígeno para el cual no se refiere en la reivindicación las opciones de aminoácidos sustituyentes, por lo que, su alcance contempla cualquiera de los 20 residuos de aminoácidos naturales, siendo que, la solicitud no ha explorado todas las posibles proteínas triespecíficas que comprendan todas las variantes con aminoácidos de estructura indeterminada "X" derivadas de las SEQ ID NO: 53, 54, 59, 29, 84 u 86 ni ha explorado cualquier estructura para el dominio de unión a NKG2D y/o para el dominio

Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

de unión a CD16 o cualquier “porción” Fc de unión a CD16. Se sugiere a solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las proteínas exploradas en la solicitud, esto se logra incluyendo en las reivindicaciones las opciones de residuos sustituyentes en la posición variante “X” de las secuencias señaladas; así como, definiendo las demás regiones estructurales por sus secuencias de aminoácidos de las CDR’s o de las regiones variables de cadena ligera y pesada, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 11 presenta errores de dependencia porque, se refiere como dependiente de la reivindicación 9 pero, se refiere a secuencias de CDR’s diferentes a las allí mencionadas por lo que, en realidad corresponde a una molécula con características técnicas esenciales diferentes o a una reivindicación independiente. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias con el fin de ajustar la dependencia.

La reivindicación 21 no es concisa porque, es redundante ya que, se refiere a la misma proteína definida mediante las mismas características técnicas ya reclamada en la reivindicación 18. Se sugiere unificar las reivindicaciones que se refieran a la misma materia.

Las reivindicaciones 24, 25 y 29 no son claras porque, reclaman una proteína que comprende tres regiones: un sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; un segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16 o un tercer sitio de unión a CD16; pero, únicamente se define estructuralmente el segundo sitio de unión, el cual pretende caracterizarse mediante las expresiones: “se une a FLT3 humano con una constante de disociación (KD) menor o igual a (...)” o “no compite con FLT3L por la unión a FLT3” que se consideran resultados a alcanzar y no definen la proteína trispecífica puesto que contemplan cualquier alternativa estructural presente o futura que llegue a dicho fin, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere a solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las proteínas exploradas en la solicitud, esto se logra eliminando términos imprecisos como “menor o igual” e incluyendo las estructuras de las demás regiones estructurales que corresponden a sus secuencias de aminoácidos de las CDR’s o de las regiones variables de cadena ligera y pesada, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 30 no es clara ni concisa porque, es redundante ya que se refiere a la misma proteína reclamada previamente en la reivindicación independiente, sin adicionar o incluir ninguna característica técnica esencial por lo que, su alcance se superpone; además, incluye el término “porción” que es no limitativo e impide establecer el alcance de la reivindicación ya que contempla un indeterminado número de estructuras cuya secuencia no es posible precisar. Se sugiere al solicitante eliminar las reivindicaciones con alcance superpuesto que se refieran a la misma materia definida mediante las mismas características técnicas ya reclamada en la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 37 y 45 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, incluyen el término “porción” que es no limitativo e impide establecer el alcance de la reivindicación ya que contempla un indeterminado número de estructuras cuya secuencia no es posible precisar, todas las cuales o han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante eliminar dicho término o sustituirlo por las secuencias de las variantes contempladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 40 no es clara porque, menciona un puente disulfuro ente los residuos C44 y C100, pero, no incluye la secuencia de referencia del dominio variable de cadena

Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

ligera sobre la cual se posicionan, esto impide establecer la estructura específica resultante. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.

La reivindicación 51 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a una proteína que comprende tres regiones: un sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; un segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16 o un tercer sitio de unión a CD16 y, pretende caracterizar el dominio Fc porque es *“al menos”* 90% idéntico a una secuencia de aminoácidos de referencia y, dicha caracterización es imprecisa porque impide establecer las secuencias de aminoácidos exactas de las variantes contempladas e incluye un sinnúmero de posibles estructuras todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud y podrían incluir modificaciones en regiones esenciales para el reconocimiento del antígeno y resultar no funcionales para tal fin. Se sugiere a solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de las proteínas exploradas en la solicitud, esto se logra sustituyendo los términos imprecisos y la definición mediante porcentajes de identidad por las secuencias específicas de las variantes contempladas; así como, definiendo las demás regiones estructurales de la molécula por sus secuencias de aminoácidos de las CDR's o de las regiones variables de cadena ligera y pesada, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 52 a 54 y 61 no son claras porque incluyen los términos *“al menos”* *“una o más”* y/o *“uno o más”* que son no limitativos e impiden establecer la estructura de la molécula reclamada. se sugiere eliminarlos o sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 59 no es clara, no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una proteína que comprende tres regiones: un sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; un segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 y un dominio Fc *“o porción”* de este que se une a CD16 o un tercer sitio de unión a CD16; en donde el término *“porción”* se considera no limitativo ya que, impide establecer la longitud y secuencia de la región referida. Aunado a lo anterior, la parte caracterizante únicamente define estructuralmente el primer y segundo sitio de unión a los antígenos NKG2D y FLT3 mediante diez sus secuencias para las regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión a los antígenos, siendo que, la solicitud no ha explorado todas las posibles proteínas triespecíficas que comprendan cualquier estructura para el dominio de unión a CD16 o cualquier *“porción”* Fc de unión a CD16. Se sugiere a solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las proteínas exploradas en la solicitud, esto se logra sustituyendo los términos imprecisos por secuencias precisas y definiendo el tercer dominio de unión a CD16 por sus secuencias de aminoácidos de las CDR's o de las regiones variables de cadena ligera y pesada o la región Fc por su secuencia de aminoácidos, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

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

5.2. Descripción

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

Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

Lo anterior porque se refiere una proteína que comprende un sitio de unión a NKG2, uno o dos sitios de unión a FLT3 en donde uno de estos contempla opciones de secuencias para las regiones determinantes de complementariedad (CDR's) de unión al antígeno o para las regiones variables de cadena ligera y pesada e incluye las SEQ ID NO: 53, 54, 59, 29, 84 u 86 que presentan residuos variables de tipo "X" que podrían sustituirse por cualquiera de los 20 residuos de aminoácidos naturales y un dominio Fc o una porción de este que se une a CD16 o un tercer sitio de unión a CD16, pero, la solicitud no ha explorado todas las posibles proteínas triespecíficas que comprendan todas las combinaciones de variantes con aminoácidos de estructura indeterminada "X" derivadas de las SEQ ID NO: 53, 54, 59, 29, 84 u 86, ni ha explorado cualquier estructura para el dominio de unión a NKG2D y/o para el dominio de unión a CD16 o cualquier porción Fc de unión a CD16 ya que, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para la proteína triespecífica denominada TriNKET F3'-1158 o TriNKET F3'-GB102 que comprende un polipéptido SEQ ID NO: 277, 285, 286 o 287; un polipéptido SEQ ID NO: 281 y un polipéptido SEQ ID NO: 282 (Figs. 21 a 28).

6. 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 que comprende un primer sitio que se une a NKG2D, un segundo sitio que se une a FLT3 y un dominio Fc o un tercer sitio que se une a CD16, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2019028027, 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.

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

- **Grupo inventivo 1:** Una proteína que comprende un primer sitio que se une a NKG2D, un segundo sitio que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO 240 o 241, una CDRH2 SEQ ID NO: 242, una CDRH3 SEQ ID NO: 270 o 271, una CDRL1 SEQ ID NO: 276, una CDRL2 SEQ ID NO: 236 y una CDRL3 SEQ ID NO: 245; el segundo sitio de unión a antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO: 11, una CDRH2 SEQ ID NO: 4, una CDRH3 SEQ ID NO: 55, una CDRL1 SEQ ID NO: 6, una CDRL2 SEQ ID NO: 7 y una CDRL3 SEQ ID NO: 8, una composición farmacéutica que comprende la proteína y un portador farmacéuticamente aceptable y una célula que comprende los ácidos nucleicos que codifican la proteína (Reivindicaciones 1 a 8, 24 a 57, 60 y 61 parcialmente y Reivindicaciones 58 y 59 Totalmente)
- **Grupo inventivo 2:** Una proteína que comprende un primer sitio que se une a NKG2D, un segundo sitio que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO 240 o 241, una CDRH2 SEQ ID NO: 242, una CDRH3 SEQ ID NO: 270 o 271, una CDRL1 SEQ ID NO: 276, una CDRL2 SEQ ID NO: 236 y una CDRL3 SEQ ID NO: 245; el segundo sitio de unión a antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO: 59, una CDRH2 SEQ ID NO: 63, una CDRH3 SEQ ID NO: 54, una CDRL1 SEQ ID NO: 86, una CDRL2 SEQ ID NO: 66 y una CDRL3 SEQ ID NO: 67, una composición farmacéutica que comprende la proteína y un portador farmacéuticamente aceptable y una célula que comprende los ácidos nucleicos que codifican la proteína (Reivindicaciones 1, 9 a 15, 24 a 57, 60 y 61 parcialmente)

Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

- **Grupo inventivo 3:** Una proteína que comprende un primer sitio que se une a NKG2D, un segundo sitio que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO 240 o 241, una CDRH2 SEQ ID NO: 242, una CDRH3 SEQ ID NO: 270 o 271, una CDRL1 SEQ ID NO: 276, una CDRL2 SEQ ID NO: 236 y una CDRL3 SEQ ID NO: 245; el segundo sitio de unión a antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO: 87, una CDRH2 SEQ ID NO: 88, una CDRH3 SEQ ID NO: 89, una CDRL1 SEQ ID NO: 91, una CDRL2 SEQ ID NO: 92 y una CDRL3 SEQ ID NO: 93, una composición farmacéutica que comprende la proteína y un portador farmacéuticamente aceptable y una célula que comprende los ácidos nucleicos que codifican la proteína (Reivindicaciones 1, 24 a 56, 60 y 61 parcialmente y Reivindicación 16 totalmente).
- **Grupo inventivo 4:** Una proteína que comprende un primer sitio que se une a NKG2D, un segundo sitio que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO 240 o 241, una CDRH2 SEQ ID NO: 242, una CDRH3 SEQ ID NO: 270 o 271, una CDRL1 SEQ ID NO: 276, una CDRL2 SEQ ID NO: 236 y una CDRL3 SEQ ID NO: 245; el segundo sitio de unión a antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO: 97, una CDRH2 SEQ ID NO: 99, una CDRH3 SEQ ID NO: 100, una CDRL1 SEQ ID NO: 101, una CDRL2 SEQ ID NO: 102 y una CDRL3 SEQ ID NO: 103, una composición farmacéutica que comprende la proteína y un portador farmacéuticamente aceptable y una célula que comprende los ácidos nucleicos que codifican la proteína (Reivindicaciones 1, 24 a 56, 60 y 61 parcialmente y Reivindicación 17 totalmente).
- **Grupo inventivo 5:** Una proteína que comprende un primer sitio que se une a NKG2D, un segundo sitio que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO 240 o 241, una CDRH2 SEQ ID NO: 242, una CDRH3 SEQ ID NO: 270 o 271, una CDRL1 SEQ ID NO: 276, una CDRL2 SEQ ID NO: 236 y una CDRL3 SEQ ID NO: 245; el segundo sitio de unión a antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO: 87, una CDRH2 SEQ ID NO: 98, una CDRH3 SEQ ID NO: 89, una CDRL1 SEQ ID NO: 106, una CDRL2 SEQ ID NO: 92 y una CDRL3 SEQ ID NO: 93, una composición farmacéutica que comprende la proteína y un portador farmacéuticamente aceptable y una célula que comprende los ácidos nucleicos que codifican la proteína (Reivindicaciones 1, 24 a 56, 60 y 61 parcialmente y Reivindicación 18 y 21 totalmente).
- **Grupo inventivo 6:** Una proteína que comprende un primer sitio que se une a NKG2D, un segundo sitio que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO 240 o 241, una CDRH2 SEQ ID NO: 242, una CDRH3 SEQ ID NO: 270 o 271, una CDRL1 SEQ ID NO: 276, una CDRL2 SEQ ID NO: 236 y una CDRL3 SEQ ID NO: 245; el segundo sitio de unión a antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO: 109, una CDRH2 SEQ ID NO: 110, una CDRH3 SEQ ID NO: 111, una CDRL1 SEQ ID NO: 112, una CDRL2 SEQ ID NO: 113 y una CDRL3 SEQ ID NO: 114, una composición farmacéutica que comprende la proteína y un portador farmacéuticamente aceptable y una célula que comprende los ácidos nucleicos que codifican la proteína (Reivindicaciones 1, 24 a 56, 60 y 61 parcialmente y Reivindicación 19 totalmente).



Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

- **Grupo inventivo 7:** Una proteína que comprende un primer sitio que se une a NKG2D, un segundo sitio que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO 240 o 241, una CDRH2 SEQ ID NO: 242, una CDRH3 SEQ ID NO: 270 o 271, una CDRL1 SEQ ID NO: 276, una CDRL2 SEQ ID NO: 236 y una CDRL3 SEQ ID NO: 245; el segundo sitio de unión a antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO: 117, una CDRH2 SEQ ID NO: 118, una CDRH3 SEQ ID NO: 119, una CDRL1 SEQ ID NO: 120, una CDRL2 SEQ ID NO: 121 y una CDRL3 SEQ ID NO: 122, una composición farmacéutica que comprende la proteína y un portador farmacéuticamente aceptable y una célula que comprende los ácidos nucleicos que codifican la proteína (Reivindicaciones 1, 24 a 56, 60 y 61 parcialmente y Reivindicación 20 totalmente).
- **Grupo inventivo 8:** Una proteína que comprende un primer sitio que se une a NKG2D, un segundo sitio que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO 240 o 241, una CDRH2 SEQ ID NO: 242, una CDRH3 SEQ ID NO: 270 o 271, una CDRL1 SEQ ID NO: 276, una CDRL2 SEQ ID NO: 236 y una CDRL3 SEQ ID NO: 245; el segundo sitio de unión a antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO: 62, una CDRH2 SEQ ID NO: 33, una CDRH3 SEQ ID NO: 127, una CDRL1 SEQ ID NO: 128, una CDRL2 SEQ ID NO: 129 y una CDRL3 SEQ ID NO: 139, una composición farmacéutica que comprende la proteína y un portador farmacéuticamente aceptable y una célula que comprende los ácidos nucleicos que codifican la proteína (Reivindicaciones 1, 24 a 56, 60 y 61 parcialmente y Reivindicación 22 totalmente).
- **Grupo inventivo 9:** Una proteína que comprende un primer sitio que se une a NKG2D, un segundo sitio que se une a FLT3 y un dominio Fc que se une a CD16, en donde el primer sitio de unión al antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO 240 o 241, una CDRH2 SEQ ID NO: 242, una CDRH3 SEQ ID NO: 270 o 271, una CDRL1 SEQ ID NO: 276, una CDRL2 SEQ ID NO: 236 y una CDRL3 SEQ ID NO: 245; el segundo sitio de unión a antígeno comprende una CDRH1 SEQ ID NO: 132, una CDRH2 SEQ ID NO: 133, una CDRH3 SEQ ID NO: 134, una CDRL1 SEQ ID NO: 65, una CDRL2 SEQ ID NO: 66 y una CDRL3 SEQ ID NO: 46, una composición farmacéutica que comprende la proteína y un portador farmacéuticamente aceptable y una célula que comprende los ácidos nucleicos que codifican la proteína (Reivindicaciones 1, 24 a 56, 60 y 61 parcialmente y Reivindicación 23 totalmente).

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 del 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.

Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de octubre 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	WO2019028027	“Proteins binding NKG2D, CD16 and FLT3”	07 de febrero de 2019
D2	WO2019178364	“Multifunctional molecules and uses thereof”	19 de septiembre de 2019

D1¹ divulga proteínas de unión multiespecíficas que se unen al receptor NKG2D, CD16 y al antígeno asociado a tumores FLT3, así como las composiciones farmacéuticas y los métodos terapéuticos útiles para el tratamiento del cáncer (Pág. 1, Resumen).

D2² divulga moléculas multiespecíficas que incluyen un primer motivo con un objetivo tumoral; un segundo motivo con un objetivo tumoral y uno, dos o tres activadores de células inmunes seleccionados de un activador de células NK, un activador de células T, un activador de células B, un activador de células dendríticas y un activador de macrófagos, un modulador de citoquinas y/o un motivo de modificación estromal (Pág. 1, Resumen).

8. 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.

8.1. 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 (NC2023/0005299 del 26 de abril de 2023) se refiere a: *“Una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D; (b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une a FLT3; y (c) un dominio Fc de anticuerpo o una porción del mismo suficiente para unirse a CD16, o un tercer sitio de unión a antígeno que se une a CD16, en donde el segundo sitio de unión al antígeno que se une a FLT3 comprende: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión a antígeno que se une a NKG2D;	Una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; (Pág. 61, Reiv. 24)	Una molécula multifuncional que comprende un activador de células NK seleccionado de un anticuerpo que se une NKG2D (Pág. 172, Reiv. 50)
(b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une a FLT3 y comprende:	(b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une a FLT3 que comprende una región variable de cadena	Un primer sitio de unión a antígeno tumoral, un segundo sitio de unión a antígeno tumoral y/o un tercer sitio de unión a un

¹<https://patents.google.com/patent/WO2019028027A1/en?q=WO%2f2019%2f028027>

²<https://patents.google.com/patent/WO2019178364A2/en?q=WO+2019178364>



Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

(i) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende la región determinante de complementariedad 1 (CDR1), la CDR2 y la CDR3 con las SEQ ID NO: 11, 4 y 55, respectivamente; y un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 con las SEQ ID NO: 6, 7 y 8, respectivamente; y	pesada VH con secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a la SEQ ID NO: 109 y una región variable de cadena ligera VL SEQ ID NO: 113 (Pág. 61, Reiv. 24)	antígeno tumoral FLT3 que comprende una VH con al menos 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y una VL con al menos 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 (Pág. 165, Reiv. 25)
(c) un dominio Fc de anticuerpo o una porción del mismo suficiente para unirse a CD16, o un tercer sitio de unión a antígeno que se une a CD16,	Un dominio Fc o una porción este capaz de unirse a CD16 o un tercer sitio de unión a CD16 (Pág. 61, Reiv. 24)	O un ligando que se une a CD16 (Pág. 172, Reiv. 50)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una proteína que comprende: (a) un primer sitio de unión al antígeno que se une a NKG2D; (b) un segundo sitio de unión a antígeno que se une a FLT3 que comprende una región variable de cadena pesada VH con secuencia de aminoácidos al menos 90% idéntica a la SEQ ID NO: 109 o 117 y una región variable de cadena ligera VL SEQ ID NO: 113 o 129 y un dominio Fc o una porción este capaz de unirse a CD16 o un tercer sitio de unión a CD16 (Pág. 61, Reivs. 24 y 25). La VH SEQ ID NO: 109 del documento D1 tiene una identidad del 79,6% con la VH SEQ ID NO: 37 que contiene las HCDR's SEQ ID NO: 11, 4 y 5 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1; de manera similar, la VL SEQ ID NO: 129 que contiene las LCDR's SEQ ID NO: 6, 7 y 8 tiene una identidad del 68, 5% con la VL SEQ ID NO: 38 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2019028027_109 SEQ_ID_NO_37	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIIINPSGGSTSY QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQRLWGMGFINPYNDGTKY :*****:*****:*****:***:..*.*	60 60
WO_2019028027_109 SEQ_ID_NO_37	AQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGVGAHDAFDIWGGTTTVTVSSA NEKFKGRVTITRDTASTAYMESSLRSEDVAVYYCARWR-QLGSLDSWGGTTTVTVSS- :*****:*****:.....:*****	120 118

Alineamiento N° 1: Entre la VH SEQ ID NO: 109 del documento D1 y la VH SEQ ID NO: 37 de la solicitud.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2019028027_129 SEQ_ID_NO_38	DIVMTQSPSSLVSAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYMAVYQKPGQPPKLLIYGASTRE DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRAESVDTYGSS-FVHWYQKPGQPPKLLIYLASNLE ***** ** * * * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . * . *	60 59
WO_2019028027_129 SEQ_ID_NO_38	SGVPDRFTSGSGGTDFLTITISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPLTFGAGTKLELKR SGVPDRFSGSGGTDFLTITISSLQAEDVAVYYCQNNNEEPLTFGGGKVEIK- *****:*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****	113 111

Alineamiento N° 2: Entre la VL SEQ ID NO: 129 del documento D1 y la VL SEQ ID NO: 38 de la solicitud.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la proteína divulgada en D1, consiste en las secuencias específicas para las seis CDR's del segundo sitio de unión al antígeno anti-FLT3.

El efecto técnico asociado a las secuencias de las CDR's es la unión específica al antígeno FLT3, pero, este efecto no es inesperado ya que, la proteína divulgada en D1 ya demuestra la unión específica a FLT3 (Págs. 55 a 56; Ejs. 9 y 10). En este punto, es importante mencionar que, la definición de una molécula de unión biespecífica o

Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

triespecífica únicamente por seis de sus CDR's de uno de sus dominios de unión únicamente permite establecer la especificidad de unión a uno de los antígenos ya que, las demás propiedades de las moléculas de unión están conferidas por todo el conjunto de regiones estructurales adicionales como lo son: las secuencias de aminoácidos que definen los dominios de unión a los otros antígenos e, incluso, por las regiones marco y/o las regiones constantes y sus modificaciones en caso de que estas sean determinantes para su actividad.

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

Sin embargo, un método para elaborar y/o producir una molécula multifuncional que se une a un antígeno tumoral FLT-3 que comprende: cultivar una célula huésped que contiene un ácido nucleico que codifica la molécula bajo condiciones adecuadas para la expresión del gen y/o la homo o heterodimerización (Pág. 187, Reiv. 127) ya había sido divulgado en D2 que se refiere a una molécula multifuncional que comprende un activador de células NK seleccionado de un anticuerpo que se une NKG2D y/o un ligando que se une a CD16 (Pág. 172, Reiv. 50), un primer sitio de unión a antígeno tumoral, un segundo sitio de unión a antígeno tumoral y/o un tercer sitio de unión a un antígeno tumoral FLT3 que comprende una VH con al menos 75% de identidad con la SEQ ID NO: 5 y una VL con al menos 75% de identidad con la SEQ ID NO: 6 (Pág. 165, Reiv. 25).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia emplearía un método para obtener una proteína multiespecífica con un sitio de unión a un antígeno tumoral FLT3 como el divulgado en el documento D2, para obtener una variante de una proteína de unión a FLT3, NKG2D y CD16 como la del documento D1 y, llegaría así al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona: una formulación que comprende la proteína y un portador farmacéuticamente aceptable y una célula que comprende uno o más ácidos nucleicos que expresan la proteína (Pág. 62; Reivs. 33 y 34).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8, 24 a 56 y 59 a 61 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Asimismo, se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 1, también aplica para las reivindicaciones independientes 57 y 58, puesto que dichas reivindicaciones también se refieren a: una proteína que comprende: (a) un primer polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:278 o 280; (b) un segundo polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279 o 281; y (c) un tercer polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 277, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, y 289. En consecuencia, las reivindicaciones 57 y 58 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 (Pág. 61, Reivs. 24 y 25) y D2 (Pág. 187, Reiv. 127), (Pág. 172, Reiv. 50), (Pág. 165, Reiv. 25).

9. Conclusión

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

Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2019028027	1 a 8 y 24 a 61	Nivel inventivo
D2	WO2019178364	1 a 8 y 24 a 61	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0004757		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2020/055497		14/10/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
15/10/2019				X					
Solicitante									
DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	62 a 67	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		9 a 23	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 8 y 24 a 61					
Palabras clave utilizadas				ANTIBODY, ANTIBODIES, TRISPECIFIC, BISPECIFIC, FLT3, NKG2D, CD16.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/28, C07K 16/30, C07K 16/46, A61K 39/395, A61P 35/00				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	NC2020/0001981	31/07/2018	-	-			A		
ISA EPO	US2016264674	15/09/2016	-	-			A		
	US2018312592	01/11/2018	-	-					
	WO2019157366	15/08/2019	-	-					
	WO2019157332	15/08/2019	-	-					
	WO2019164929	29/08/2019	-	-					
	WO2019164930	29/08/2019	-	-					
	WO2019195409	10/10/2019	-	-					
USPTO	WO2013092001	27/06/2013	-	-			A		
	WO2019028027	07/02/2019	1 a 8 y 24 a 61	(Pág. 61, Reivs. 24 y 25). (Págs. 55 a 56; Ejs. 9 y 10). (Pág. 62; Reivs. 33 y 34).			Y		
	US2009297529	03/12/2009	-	-			A		
	WO2019055677	21/03/2019	-	-					
STN	WO 2014009774	16/01/2014	-	-			A		
	WO 2019178364	19/09/2019	1 a 8 y 24 a 61	(Pág. 187, Reiv. 127) (Pág. 172, Reiv. 50), (Pág. 165, Reiv. 25).			Y		
	CN 108251442	06/07/2018	-	-			A		
	US 20190040134	07/02/2019	-	-					
	WO 2015189587	17/12/2015	-	-					
	WO 2015142675	24/09/2015	-	-					



Oficio N° 16227 de 22 de septiembre de 2025

Ref. Expediente N° NC2022/0004757

	WO 2013092001	27/06/2013	-	-	
PatBase	WO15117002	06/08/2015	-	-	A
	US2018044424	15/02/2018	-	-	
	WO19160956	22/08/2019	-	-	
	WO16164731	13/10/2016	-	-	
Origin	WO16014576	28/01/2016	-	-	A
	WO19149743	08/08/2019	-	-	
	WO19178364	19/09/2019	-	-	
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i>(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		N/A			
(²) Categorías de documentos citados “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (17/09/2025)					

