

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181029- -00011-0000

Fecha: 2013-05-30 16:28:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-ROCHE GLYCART AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "INMUNOCONJUGADOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO EFECTOR DE CADENA SENCILLA Y DOS GRUPOS DE UNIÓN A ANTÍGENO".-Clase A61K 47/48.-Expediente número 11-181.029.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 22 de Enero de 2013 y a mi memorial solicitando plazo de Abril 15 de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. 393, en relación con la Claridad del Título y del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentados, la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En conexión con el título de la solicitud, el Señor Examinador señala que este sería muy general y no brindaría una definición precisa de la materia que está siendo objeto de reclamación.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de manera que este se refiera a las características principales del inmunoconjugado para el cual se busca protección. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"INMUNOCONJUGADOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO EFECTOR DE CADENA SENCILLA Y DOS GRUPOS DE UNIÓN A ANTÍGENO".

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera clara el objeto de la presente invención, en concordancia con las realizaciones preferidas de la invención, superando así la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De otro lado, con respeto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este no sería claro toda vez que no estaría definiendo de manera adecuada el inmunoconjugado que es objeto de la reclamación.

Así mismo, el Señor examinador señala que la referencia a porcentajes de identidad a secuencias no permite una delimitación inequívoca de la materia para la cual se busca protección y que los polinucleótidos reclamados deben ser definidos por su secuencia particular.

Tomando en consideración estas objeciones me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, de manera que se defina más claramente el inmunoconjugado que es objeto de la presente invención, en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En este sentido me permito resaltar que estas modificaciones no se constituyen de ninguna manera en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como único fin resaltar las características distintivas de la invención, en concordancia con las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud.

De esta forma, se ha modificado la **reivindicación 1**, para incluir las características de los componentes del inmunoconjugado que se reclaman en las reivindicaciones 3, 5 y 34 actualmente presentadas. Como consecuencia, en la reivindicación 1 modificada se ha definido que dicho inmunoconjugado comprende un único grupo efector el cual corresponde a una citoquina, que los dos grupos de unión a antígeno son moléculas Fab y se ha especificado la manera en que la primera de estas moléculas Fab se une a la segunda molécula Fab.

Como consecuencia de lo anterior, se han **eliminado** del capítulo reivindicatorio las **reivindicaciones 3 a 6 y 34** actualmente presentadas y las demás reivindicaciones se han reenumerado y su dependencia se ha hecho congruente con la nueva numeración.

Por otro lado, con el fin de clarificar las secciones del inmunoconjugado que corresponden a las secuencias listadas, se han modificado las **reivindicaciones 14, 15, 21, 22, 29 y 30** actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 10, 11, 17, 18, 25 y 26) para incluir la referencia a que el polipéptido corresponde al grupo efector de cadena sencilla y a la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno.

De manera similar, las **reivindicaciones 16, 17, 23, 24, 30 y 31** (nuevas reivindicaciones 12, 13, 19, 20, 26 y 27) se han modificado para aclarar que el polipéptido allí referenciado corresponde a la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno.

Adicionalmente, estas mismas clarificaciones se introdujeron en la **reivindicación 25** (nueva reivindicación 21).

Así mismo, se modificó la dependencia de la **reivindicación 36** (nueva reivindicación 31) con el fin de resaltar que los polinucleótidos a los cuales se hace referencia codifican específicamente las secuencias de polipéptidos definidos previamente dentro del capítulo reivindicatorio.

De otra parte, se han **eliminado** del capítulo reivindicatorio las **reivindicaciones 42, 43, 45 a 47** actualmente presentadas.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **37 reivindicaciones**, las cuales se refieren de forma clara y concisa a las realizaciones preferidas de la invención de acuerdo con lo revelado dentro del texto de la descripción.

Ahora bien, en conexión con los señalamientos particulares realizados por el Señor Examinador con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, me permito a continuación discutir uno por uno dichos señalamientos:

(a) El Señor Examinador indica que las reivindicaciones 1 a 11 actualmente presentadas no serían claras toda vez que: *"no definen el inmunoconjugado a través de sus características técnicas como lo son el número de la secuencia de aminoácidos que representa el inmunoconjugado."*

A este respecto me permito resaltar que, tal como ha sido modificado, el capítulo reivindicatorio sería completamente claro para la persona versada en la materia, toda vez que define de forma específica el tipo de moléculas involucradas dentro del inmunoconjugado de la invención.

De esta forma la reivindicación 1 modificada define el grupo efector de cadena sencilla como una citoquina y los grupos de unión a antígeno como moléculas Fab. Así mismo dicha reivindicación 1 modificada señala la manera particular en que estas moléculas se unen para formar el inmunoconjugado reclamado.

Por lo tanto la persona versada en la materia no encontraría ninguna dificultad para establecer el alcance de la invención, y en comprender que esta se refiere a conjugados en los cuales una citoquina está unida a dos fragmentos de unión a antígeno (Fab) de un anticuerpo, los cuales pueden tener afinidades iguales o distintas:

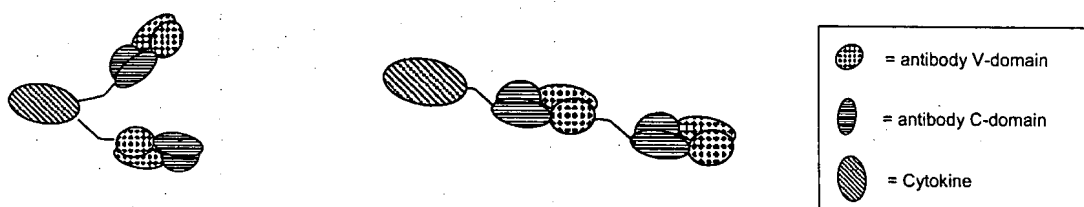


Figura 1, (B) y (C) presente invención

Consecuentemente, **la persona versada en la materia reconocería que la definición dada por la reivindicación 1 modificada es suficiente para identificar plenamente el inmunoconjugado de la invención, y que resultaría una limitación injusta definir cada uno de los componentes particulares por secuencias específicas, toda vez que un variado número de citoquinas y de moléculas Fab pueden ser conjugadas exitosamente de la manera que lo realiza la solicitud en estudio.**

En este sentido me permito resaltar que la persona versada en la materia identificaría que la invención de ninguna manera se relaciona con un anticuerpo particular, sino que reclama un conjugado el cual aprovecha la especificidad dada por una región de unión de un anticuerpo para dirigir el grupo efector, la citoquina, a su blanco biológico. Por ejemplo este sistema permite atacar específicamente células cancerosas con una citoquina y evitar el daño a otras células al incluir fragmentos de unión a antígeno que reconocen marcadores superficiales de células cancerosas.

En vista de lo anterior, resulta claro que no se requiere hacer referencia particular a secuencias específicas para definir de forma inequívoca el inmunoconjugado que es objeto de la presente invención.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

(b) De otra parte, el Señor Examinador Indica que las reivindicaciones 12, 13, 19 y 20 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 8, 9, 15 y 16): *"no definen cual de las secuencias obedece a la CDR determinada. Se entiende que aunque se conoce que existen tres CDRs por cada región variable se sugiere especificar cuáles CDRs son las que pueden ser intercambiables entre sí, con el fin de que exista claridad en el capítulo."*

A este respecto me permito muy respetuosamente llamar la atención a ese Despacho al hecho que, el capítulo reivindicatorio de ninguna manera se refiere a CDRs específicas, toda vez que el constituyente del inmunoconjugado de la invención es una molécula Fab completa, es decir, las regiones variables tanto de cadena pesada como de cadena ligera del anticuerpo.

Por lo tanto, las secuencias enumeradas dentro de las reivindicaciones corresponden ya sea a regiones variables de cadena pesada o a regiones variables de cadena ligera completas que tienen una afinidad particular, es decir que tienen relación entre ellas porque reconocen y se unen a la misma molécula biológica objetivo, pero de ninguna manera las reivindicaciones muestran secuencias de CDRs.

Esto es también evidente si se observa el listado de secuencias presentado con la solicitud, en el cual claramente se identifican las secuencias listadas como regiones VH o VL completas.

En conexión con lo anterior me permito reiterar que la invención no se relaciona de ninguna manera con anticuerpos particulares, sino que el objeto de la solicitud en estudio es un inmunoconjugado que comprende dos grupos que son fragmentos de unión a antígeno, Fab, y una citoquina.

Consecuentemente, no se requiere una aclaración adicional para que estas reivindicaciones definan de manera clara el inmunoconjugado de la invención.

(c) En relación con las reivindicaciones 14, 16, 21, 23, 27, 28, 39, 30 y 31 el Señor Examinador indica que: *"no permiten identificar la estructura o función que integra en un solo concepto inventivo las secuencias reclamadas."*

Sobre este particular me permito señalar que las mencionadas reivindicaciones han sido modificadas para clarificar a cual sección del inmunoconjugado corresponden las secuencias allí listadas, siendo estas por ejemplo las que constituyen el grupo efector de cadena sencilla y la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno, o la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno.

En este sentido me permito resaltar que todas las secuencias listadas en cada una de las reivindicaciones corresponden a una sección de inmunoconjugados que poseen la misma afinidad y por lo tanto, dichas secuencias están cobijadas bajo el mismo concepto inventivo.

(d) Con respecto a los porcentajes de identidad referenciados dentro de las reivindicaciones, el Señor Examinador señala que estos no permiten identificar claramente las moléculas que resuelven el problema técnico planteado.

A este respecto me permito resaltar que a lo largo del capítulo reivindicatorio se ha eliminado la referencia a porcentajes de identidad.

(e) Adicionalmente, el Señor Examinador considera que existen reivindicaciones que se refieren a características funcionales y resultados a alcanzar lo cual no se constituye en una definición técnica clara y suficiente.

Sobre este particular me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que los señalamientos con respecto a la afinidad de las moléculas involucradas dentro del inmunoconjugado de la invención se constituyen en características adicionales que permiten definir de manera completa dicho inmunoconjugado.

En este sentido me permito resaltar que para la persona versada en la materia sería claro que las reivindicaciones que se refieren a dicha afinidad son reivindicaciones dependientes y por lo tanto están circunscritas a las definiciones dadas en reivindicaciones anteriores. Es decir, dichas reivindicaciones no definen el inmunoconjugado de la invención, o sus partes, únicamente por su afinidad, sino que hacen referencia a dicha afinidad para dar una definición más completa de la materia reclamada.

Así mismo, dicha referencia a la afinidad hace que sea más claro que las secuencias listadas tienen no sólo una relación estructural entre sí sino también una relación funcional que hacen que pertenezcan al mismo grupo inventivo.

De otra parte me permito indicar que ninguna de las reivindicaciones modificadas se refiere a "resultados a alcanzar" toda vez que no hacen referencia a efectos obtenidos u obtenibles al emplear el inmunoconjugado de la invención, sino que se pretenden clarificar características adicionales que ayudan a establecer el alcance y la aplicación de los inmunoconjugados de la invención.

(f) Por último el Señor Examinador indica que los polinucleótidos deben ser definidos por secuencias particulares para su identificación inequívoca.

A este respecto me permito señalar que las reivindicaciones que hacen referencia a polinucleótidos han sido modificadas para clarificar qué secuencia particular de aminoácidos codifican, lo que se constituye en una identificación inequívoca de la materia reclamada.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que para la persona versada en la materia resultaría evidente que la mejor manera de definir un polinucleótido es por la secuencia de aminoácidos que este codifica, toda vez que el código genético es degenerado y un mismo aminoácido puede ser codificado por más de un codón.

De esta forma, para una proteína o péptido dado, existiría más de una posible secuencia de nucleótidos que lo codificaría; por ejemplo, una secuencia de 20 nucleótidos podría ser reemplazada por otras 7 secuencias de nucleótidos y todas codificarían la misma secuencia de aminoácidos¹:

Known amino acid sequence	H ₃ N ⁺ --- Gly --- Leu --- Pro --- Trp --- Glu --- Asp --- Met --- Trp --- Phe --- Val --- Arg --- COO ⁻
Possible codons	(5') GGA GGC GGU GGG CUU CUG UUA UUG CUA CUC CUU CUG CCA CCC CCU CCG UGG GAG GAA GAU GAC AUG UGG UUC UUU GUA GUC GUU GUG AGA (3') AGG CGA CGC CGU CGG
	Region of minimal degeneracy
Synthetic probes	UGG GA^A_G GA^C_U AUG UGG UU^C_U GU
	20 nucleotides long, 8 possible sequences

Consecuentemente, **sería una restricción injusta limitar los polinucleótidos reclamados por la presente solicitud a una secuencia particular, toda vez que una variación mínima de esta podría codificar la misma molécula y ofrecer las mismas ventajas técnicas, pero quedaría fuera del alcance de la protección.**

En vista de lo anterior, me permito resaltar que al estar inequívocamente definidos los polinucleótidos reclamados resultan también claras las características técnicas del casete de expresión, los vectores y las células huésped reclamadas por la presente solicitud.

¹ David L. Nelson and Michael M. Cox, "Lehninger Principles Of Biochemistry" 5th Edition, Freeman and Company, New York 2008, Página 316.

A la luz de todo lo anterior, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NOVEDAD.

Por otro lado, el Señor Examinador asegura que las reivindicaciones 1 a 11 y 15 a 40 tal como están actualmente presentadas serían anticipadas por las enseñanzas de los documentos **WO2006119897 (D1)** y **WO98/39363 (D3)**.

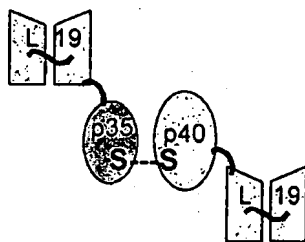
A este respecto el Señor Examinador indica que todas las características técnicas del inmuoconjugado de la invención serían reveladas por los documentos citados.

Sobre este particular me permito resaltar que ninguno de estos documentos revela específicamente la estructura particular del inmuoconjugado de la invención, el cual comprende un grupo efector de cadena sencilla que está en una sola cadena de polipéptido con la cadena pesada o ligera de los grupos de unión a antígeno, tal como se demostrará a continuación.

5.1. Documento WO2006119897 (D1).

Con respecto al documento D1, me permito resaltar que si bien este se refiere a inmuoconjugados que comprenden un grupo efector y un grupo de unión a antígeno, ninguno de los inmuoconjugados revelados en D1 está cobijado por el alcance de la presente invención, especialmente como es reclamada por el capítulo reivindicatorio modificado.

De esta forma, D1 en su Figura 1C revela un inmuoconjugado que comprende dos moléculas scFv (Fragmento de cadena sencilla de región variable de anticuerpo) como grupos de unión a antígeno (que se dirigen el dominio extra B de fibronectina) y una molécula de IL-12 como grupo efector:



Es decir, el inmuoconjugado de la Figura 1C de D1 comprende una molécula de IL-12 dimérica, donde las dos unidades, p35 y p40, se conectan por medio de un enlace de disulfuro:

"El heterodímero p40-scFv(L19)/scFv(L19)-p35 consiste de dos subunidades. Una contiene un fragmento scFv(L19), fusionado a la extremidad N-terminal de la subunidad p35 de IL12 (scFv(L19)-p35). En la segunda, la subunidad p40 de IL12 se fusiona al extremo N-terminal de scFv(L19)(p40-scFv(L19)). Las proteínas de fusión entonces construyen el p40-scFv(L19)/scFv(L19)-p35 heterodímero por medio de enlaces de disulfuro entre p40 y p35." (Página 22, líneas 15-20 de D1, resaltado fuera de texto)

Contario a esto, los inmunoconjugados de la presente invención contienen un grupo efector de cadena sencilla, es decir una molécula donde los aminoácidos están unidos de forma lineal por enlaces peptídicos.

Consecuentemente, dado que el documento D1 no revela un inmunoconjugado que comprenda un grupo efector de cadena sencilla, este de ninguna manera anticipa los inmunoconjugados que son objeto de la presente solicitud.

Así mismo, y tal como se ha definido dentro de la reivindicación 1 modificada, los inmunoconjugados de la invención han sido restringidos únicamente a aquellos que contienen como grupos de unión a antígeno moléculas Fab, y por lo tanto, los inmunoconjugados de D1, de ninguna manera anticipan la solicitud en estudio, toda vez que estos siempre incluyen moléculas scFv como grupos de unión a antígeno (ver resumen, páginas 1 y 4, reivindicación 1 de D1).

Por lo tanto, D1 no revela un inmunoconjugado que posea todas y cada una de las características técnicas de aquel que es objeto de la presente invención.

5.2. **Documento WO98/39363 (D3).**

De manera similar, las revelaciones de D3 no muestran un inmunoconjugado que posea todas y cada una de las características técnicas de aquel que hace parte de la presente invención, tal como por ejemplo lo evidencian las Figuras 11 a 14 de dicho documento.

En efecto, D3 claramente muestra que las moléculas allí reveladas incluyen inmunotoxinas las cuales están basadas en toxina de difteria (DT) o en exotoxina A de pseudomonas (ETA), unidas a una porción de anticuerpo (ver resumen, página 5, línea 30 hasta página 6, línea 4, D3). Esta presencia de las toxinas es señalada a lo largo de todo el documento D3:

"La presente invención se relaciona con una inmunotoxina. Más específicamente, se proporciona una inmunotoxina que comprende una porción de toxina mutante (por ejemplo toxina DT o toxina ETA) unido a una porción de región variable de cadenas sencilla (sc) de un anticuerpo (porción de direccionamiento)." (Página 12, líneas 13 a 17, D3).

Por lo tanto, el documento D3 de ninguna manera revela un inmunoconjugado que comprenda un grupo efector de cadena sencilla que sea una citoquina y dos grupos de unión a antígeno que correspondan a moléculas Fab como el que es objeto de la presente invención.

Así mismo, de D3 es claro que la inmunotoxina allí revelada comprende dos cadenas de anticuerpo monovalentes unidas por un enlace de disulfuro. Contrario a esto dentro del inmunoconjugado de la invención el grupo efector de cadena sencilla comparte un enlace peptídico en el amino o carboxi-terminal con el primer grupo de unión a antígeno, y el segundo grupo de unión a antígeno comparte un enlace peptídico amino o carboxi-terminal con cualquiera del grupo efector o el primer grupo de unión a antígeno.

Consecuentemente **ninguna de las inmunotoxinas reveladas en D3 comprende los mismos componentes que el inmunoconjugado de la invención (una citoquina y dos moléculas Fab), y dichos componentes no están unidos de la misma forma que en dicho inmunoconjugado de la invención (que tiene enlaces peptídicos y no de disulfuro como en D3), por lo que resulta evidente que el documento D3 no puede anticipar la presente invención.**

6. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente invención resultaría obvia a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO2006119897 (D1)** y **GeBank:AAB00786.1 (D2)**.

A este respecto el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia resultaría evidente tomar las secuencias alternativas de regiones variables de cadena pesada de *Homo sapiens* reveladas en D2 e incluirlas en los inmunoconjugados de D1, para obtener de esta forma el objeto de la presente solicitud.

Sobre este particular me permito señalar que **las enseñanzas de ninguno de los documentos citados sugieren de forma particular un inmunoconjugado que comprenda un grupo efector de cadena sencilla que sea una citoquina,**

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

junto con dos grupos de unión a antígeno que sean moléculas Fab, y por lo tanto dichos documentos no conducen de manera inequívoca a la presente invención.

En este sentido me permito resaltar que, tal como se estableció en el numeral 5.1 del presente memorial, el documento D1 no sugiere de ninguna manera las características particulares del inmunoconjugado de la presente invención, toda vez que este muestra el grupo efector constituido por dos subunidades unidas por un enlace de disulfuro y no revela ningún inmunoconjugado que incluya como grupos de unión a antígeno moléculas Fab.

Por su parte, el documento D2 simplemente revela anticuerpos naturales de la clase IgG que poseen un alto grado de identidad a lo largo de su secuencia.

De esta forma, el documento D2 no sugiere de ninguna manera emplear el fragmento Fab de los anticuerpos allí enseñados dentro de un inmunoconjugado con un grupo efector que es una citoquina de cadena sencilla, para obtener así una acción dirigida del grupo efector.

Por lo tanto, el documento D2 no subsana las deficiencias de D1 y de ninguna manera conduce a la materia que es reclamada por la presente invención.

En conexión con lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados un inmunoconjugado que posea un grupo efector de cadena sencilla que es una citoquina y dos grupos de unión a antígeno que correspondan a moléculas Fab, los cuales están unidos por enlaces peptídicos, como el que es objeto de la presente invención y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos de que este inmunoconjugado brindaría una acción localizada de la citoquina, resulta innegable el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto a los documentos citados.

7. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que el nuevo título de la solicitud refleja completamente la materia para la cual se busca protección.

De otra parte, me permito indicar que en virtud del capítulo reivindicatorio modificado presentado adjunto a este memorial, y a la luz de los argumentos expuestos, la reclamación es totalmente clara y concisa, y por lo tanto dicho capítulo reivindicatorio modificado cumple a cabalidad con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto los documentos citados, D1 y D3, y a la luz de las mencionadas modificaciones sobre capítulo reivindicatorio, se estableció de manera incontrovertible que el inmunoconjugado de la invención de ninguna manera puede ser anticipado por el arte previo, siendo dicha solicitud Novedosa frente al estado del arte más próximo.

Así mismo, se estableció que la materia reclamada por el mencionado capítulo reivindicatorio modificado de ninguna manera puede resultar evidente a partir de los documentos D1 y D2, máxime cuando ninguno de dichos documentos sugiere un inmunoconjugado que comprenda un grupo efector de cadena sencilla que sea una citoquina, el cual se encuentra enlazado mediante enlaces peptídicos a dos grupos de unión a antígeno que son moléculas Fab. Por lo tanto resulta innegable que la solicitud en estudio es inventiva con respecto a los documentos citados.

8. Anexo me permito presentar copia de las páginas **185 a 190** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, discutido dentro del presente memorial, constituido por **37** reivindicaciones.

7

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

Reivindicaciones

1. Un inmunoconjugado que comprende:
 - (a) un grupo efector de cadena sencilla, donde dicho grupo efector es una citoquina; y
 - 5 (b) un primer y un segundo grupos de unión a antígeno, donde cada uno de dichos primer y segundo grupos de unión a antígeno es una molécula Fab, en el que dicho primer grupo efector comparte un enlace peptídico amino-terminal o carboxi-terminal con dicho primer grupo de unión a antígeno, en el que dicho segundo grupo de unión a antígeno comparte un enlace peptídico amino-terminal o carboxi-terminal con cualquiera de i) dicho primer grupo efector, o ii) dicho primer grupo de unión a antígeno; y
- 10 en el que dicha primera molécula Fab se encuentra unida en su carboxi-terminal de cadena pesada o de cadena ligera al aminoácido amino-terminal de dicho grupo efector y dicho grupo efector se encuentra unido en su aminoácido carboxi-terminal al aminoácido terminal de la cadena pesada o de la cadena ligera de la segunda molécula Fab.
- 15
2. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en el que dicho inmunoconjugado consiste esencialmente de un grupo efector y primer y segundo grupos de unión a antígeno unidos por una o más secuencias de linker.
3. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que
- 20 los sitios de corte proteolítico se encuentran situados entre dichos grupos de unión a antígeno y dicho grupo efector.
4. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que las regiones variables de dicho primer y segundo grupos de unión a antígeno son específicas para el mismo antígeno.
- 25
5. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que las regiones variables de dicho primer y segundo grupos de unión a antígeno son específicas para diferentes antígenos.
6. El inmunoconjugado de la reivindicación 4 ó 5, en el que ambos de dicho primer y segundo grupos de unión a antígeno o dicho primer o segundo grupo de unión a
- 30 antígeno es/son específicos para un antígeno seleccionado del grupo que consiste de: el dominio extra B de la fibronectina (EDB), el dominio A1 de la tenascina-C (TNC-A1), el dominio A2 de la tenascina-C (TNC-A2), la proteína activada por fibroblastos (FAP) y el proteoglicano condroitín sulfato del melanoma (MCSP).

7. El inmunoconjugado de la reivindicación 4 ó 5, en el que ambos de dicho primer y segundo grupos de unión a antígeno o dicho primer o segundo grupos de unión a antígeno es/son específicos para el dominio A2 de la tenascina -C (TNC-A2).

5 8. El inmunoconjugado de la reivindicación 7, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 7, SEC ID nº 179, SEC ID nº 183, SEC ID nº 187, SEC ID nº 191, SEQ ID NO:195, SEC ID nº 199, SEC ID nº 203 y SEC ID nº 207.

9. El inmunoconjugado de la reivindicación 7 ó 8, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena ligera
10 seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 177, SEC ID nº 181, SEC ID nº 185, SEQ ID NO:189, SEC ID nº 193, SEC ID nº 197, SEC ID nº 201 y SEC ID nº 205.

10. El inmunoconjugado de la reivindicación 7, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica para el grupo efector de cadena
15 sencilla y la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 239, SEC ID nº 241 y SEC ID nº 243.

11. El inmunoconjugado de la reivindicación 7, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica para el grupo efector de cadena sencilla y la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno que es
20 codificada por un polinucleótido que tiene una secuencia seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 240, SEC ID nº 242 y SEC ID nº 244.

12. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 7, 10 u 11, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica para la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno seleccionada de entre el grupo de SEC
25 ID nº 245, SEC ID nº 247 y SEC ID nº 249.

13. El inmunoconjugado de la reivindicación 7, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica para la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno que es codificada por una secuencia de polinucleótido que tiene una secuencia seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 246,
30 SEC ID nº 248 y SEC ID nº 250.

14. El inmunoconjugado de la reivindicación 4 ó 5, en el que ambos de dicho primer y segundo grupos de unión a antígeno o dicho primer o segundo grupo de unión a antígeno es/son específicos para la proteína activada por fibroblastos (FAP).

15. El inmunoconjugado de la reivindicación 14, en el que dicho
35 inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada seleccionada de entre el grupo que consiste de: SEC ID nº 21, SEC ID nº 25, SEC ID nº 27,

SEC ID nº 31, SEC ID nº 35, SEC ID nº 39, SEC ID nº 43, SEC ID nº 47, SEC ID nº 51, SEC ID nº 69, SEC ID nº 73, SEC ID nº 77, SEC ID nº 81, SEC ID nº 85, SEC ID nº 89, SEC ID nº 93, SEC ID nº 123, SEC ID nº 127, SEC ID nº 131, SEC ID nº 135, SEC ID nº 139, SEC ID nº 143, SEC ID nº 147, SEC ID nº 151, SEC ID nº 155, SEC ID nº 159, SEC ID nº 163, SEC ID nº 167, SEC ID nº 171 y SEC ID nº 175.

16. El inmunoconjugado de la reivindicación 14 ó 15, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena ligera seleccionada de entre el grupo que consiste de: SEC ID nº 17, SEC ID nº 19, SEC ID nº 23, SEC ID nº 29, SEC ID nº 33, SEC ID nº 37, SEC ID nº 41, SEC ID nº 45, SEC ID nº 49, SEC ID nº 67, SEC ID nº 71, SEC ID nº 75, SEC ID nº 79, SEC ID nº 83, SEC ID nº 87, SEC ID nº 91, SEC ID nº 121, SEC ID nº 125, SEC ID nº 129, SEC ID nº 133, SEC ID nº 137, SEC ID nº 141, SEC ID nº 145, SEC ID nº 149, SEC ID nº 153, SEC ID nº 157, SEC ID nº 161, SEC ID nº 165, SEC ID nº 169 y SEC ID nº 173.

17. El inmunoconjugado de la reivindicación 14, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica para el grupo efector de cadena sencilla y la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 209, SEC ID nº 211, SEC ID nº 213, SEC ID nº 217, SEC ID nº 219, SEC ID nº 221, SEC ID nº 223, SEC ID nº 225 y SEC ID nº 227.

18. El inmunoconjugado de la reivindicación 14, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica para el grupo efector de cadena sencilla y la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno que es codificada por un polinucleótido que tiene una secuencia seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 210, SEC ID nº 212, SEC ID nº 214, SEC ID nº 218, SEC ID nº 220, SEC ID nº 222, SEC ID nº 224, SEC ID nº 226 y SEC ID nº 228.

19. El inmunoconjugado de la reivindicación 14, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica para la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 229, nº SEC ID nº 231, SEC ID nº 233 y SEC ID nº 237.

20. El inmunoconjugado de la reivindicación 14, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica para la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno que es codificada por una secuencia polinucleótida que tiene una secuencia seleccionada de entre el grupo de SEC ID nº 230, SEC ID nº 232, SEC ID nº 234 y SEC ID nº 238.

21. El inmunoconjugado de la reivindicación 14, en el que dicho inmunoconjugado comprende:

(i) una secuencia polipeptídica seleccionada de entre el grupo de SEC ID n° 211, SEC ID n° 219 y SEC ID n° 221 para el grupo efector de cadena sencilla y la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno, y una secuencia polipeptídica SEC ID n° 231 para la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno; o

5 (ii) una secuencia polipeptídica seleccionada de entre el grupo de SEC ID n° 209, SEC ID n° 223, SEC ID n° 225 y SEC ID n° 227 para el grupo efector de cadena sencilla y la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno, y una secuencia polipeptídica de SEC ID n° 229 para la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno; o

10 (iii) la secuencia polipeptídica SEC ID n° 213 para el grupo efector de cadena sencilla y la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno y la secuencia polipeptídica de SEC ID n° 233 para la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno; o

(iv) la secuencia polipeptídica de SEC ID n° 217 para el grupo efector de
15 cadena sencilla y la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno y la secuencia polipeptídica de SEC ID n° 237 para la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno.

22. El inmunoconjugado de la reivindicación 4 ó 5, en el que ambos de dicho primer y segundo grupos de unión a antígeno o dicho primer o dicho segundo grupo de
20 unión a antígeno es/son específicos para el proteoglicano condroitín sulfato del melanoma (MCSP).

23. El inmunoconjugado de la reivindicación 22, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada de SEC ID n° 257 o SEC ID n° 261.

25 24. El inmunoconjugado de la reivindicación 22 ó 23, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia de región variable de cadena ligera de SEC ID n° 259 o SEC ID n° 271.

25. El inmunoconjugado de la reivindicación 22, en el que dicho inmunoconjugado comprende la secuencia polipeptídica para el grupo efector de cadena
30 sencilla y la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno de SEC ID n° 251 o SEC ID n° 255.

26. El inmunoconjugado de la reivindicación 22, en el que dicho inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica para el grupo efector de cadena sencilla y la cadena pesada del primer y el segundo grupos de unión a antígeno que es
35 codificada por un polinucleótido que tienen la secuencia de SEC ID n° 252 o SEC ID n° 256.

27. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 22, 25 ó 26, en el que dicho inmunoconjugado comprende la secuencia polipeptídica para la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno de SEC ID n° 253 o SEC ID n° 265.

28. El inmunoconjugado de la reivindicación 22, en el que dicho
5 inmunoconjugado comprende una secuencia polipeptídica para la cadena ligera del primer y/o el segundo grupo de unión antígeno que es codificada por una secuencia polinucleótida que tiene la secuencia de SEC ID n° 254 o SEC ID n° 266.

29. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que las regiones variables de dicho primer y segundo grupos de unión a antígeno son específicas
10 para un antígeno de superficie celular de una célula de cáncer o de una célula infectada por virus o para una molécula de matriz extracelular (ECM) expresada en un tumor.

30. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en el que dicha citoquina se selecciona de entre el grupo que consiste de: interleuquina-2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), interferón- α (INF- α) e interleuquina-12
15 (IL-12).

31. Un polinucleótido aislado codificante de un fragmento del inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho polinucleótido codifica:

(i) las cadenas pesadas de dichos primer y segundo grupos de unión a antígeno de acuerdo con las reivindicaciones 8, 15 y 23 y dicho grupo efector de las reivindicaciones
20 10, 17 y 25; o

(ii) las cadenas ligeras de dichos primer y segundo grupos de unión a antígeno de acuerdo con las reivindicaciones 9, 12, 16, 19, 24 y 27, y dicho grupo efector de las reivindicaciones 10, 17 y 25; o

(iii) una cadena ligera de dicho primer grupo de unión a antígeno, de acuerdo con
25 las reivindicaciones 9, 12, 16, 19, 24 y 27, una cadena pesada de dicho segundo grupo de unión a antígeno de acuerdo con las reivindicaciones 8, 15 y 23, y dicho grupo efector de las reivindicaciones 10, 17 y 25.

32. Un polinucleótido aislado codificante del inmunoconjugado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

30 33. Un casete de expresión que comprende la secuencia polinucleótida de la reivindicación 31 ó 32.

34. Un vector de expresión que comprende el casete de expresión según la reivindicación 33.

35 35. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de la reivindicación 34.

36. Un método para producir el inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en el que el método comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 35 bajo condiciones adecuadas para la expresión del inmunoconjugado.

37. Una composición que comprende el inmunoconjugado de cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 30 y un portador farmacéutico.