

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-256654-00007-0000

Fecha: 2015-07-28 16:56:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

ocf
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-ROCHE GLYCART AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "NUEVOS INMUNOCONJUGADOS".-Clase C07K 14/55.-
Expediente número 13-256.654.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 17 de Marzo de 2015 y a mi memorial del 11 de Junio de 2015.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de título de la solicitud, claridad de las reivindicaciones, unidad de invención, novedad, y nivel inventivo me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada los Nuevos Inmunoconjugados, lo cual es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

Nueva Reivindicación	Sustento
1	Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde se ha modificado el inmunoconjugado, el cual comprende (i) una molécula de inmunoglobulina que comprende una primera y una segunda molécula FAB de unión a antígeno, dominio Fc de IgG que consiste en dos subunidades, porción de unión a antígeno, un dominio Fc que consta de dos subunidades, y (ii) una porción efectora, que se caracteriza por que no se encuentra presente más de una porción efectora; Adicionalmente, esta reivindicación ahora especifica las secuencias de la primera y segunda molécula FAB, además de definir claramente la porción efectora.
2	Tiene como base la reivindicación 2 actualmente presentada, en la cual se ha eliminado el término "opcionalmente".
3	Tiene como base la reivindicación 7, en donde se ha modificado su contenido y su dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 1 o 2.
4	Corresponde a una nueva reivindicación dependiente de la nueva reivindicación 3, donde se especifica que la subunidad del dominio Fc comprende una modificación de botón y adicionalmente comprende una sustitución de aminoácidos S354C. Además especifica que la subunidad del dominio Fc comprende una modificación ojal y adicionalmente comprende una sustitución de aminoácidos Y349C, que hace parte del inmunoconjugado que se pretende reclamar.
5	Tiene como base la reivindicación 8 actualmente presentada, en donde se ha modificado la dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 3 o 4.
6	Tiene como base las reivindicaciones 14 y 15, en donde se ha modificado su contenido y su dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1 a 5. Además de esto se ha eliminado el término "una o más".
7	Tiene como base la reivindicación 16, en donde se ha modificado su contenido y su dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 6.
8	Tiene como base la reivindicación 19, en donde se ha modificado su contenido y su dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1 a 7.

LLOREDA CAMACHO & CO

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

9	Tiene como base la reivindicación 22, en donde se ha modificado su dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1 a 8.
10	Tiene como base la reivindicación 23, en donde se ha modificado su dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1 a 9. Además el término "opcionalmente" ha sido eliminado de esta reivindicación.
11-13	Corresponden a nuevas reivindicaciones dependientes de las nuevas reivindicaciones 1-10, 1-11 y 1-12 respectivamente, en donde se especifican características esenciales del polipéptido mutante interleucina-2 (IL-2), que hace parte del inmunoconjugado que se pretende reclamar.
14	Tiene como base la reivindicación 34, en donde se ha modificado su contenido y su dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1 a 13.
15	Tiene como base la reivindicación 36, en donde se ha modificado su contenido y su dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1 a 14.
16-17	Tienen como base las reivindicaciones 37 y 38, en donde se ha modificado su dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 15 y 16.
18	Tiene como base la reivindicación 40, en donde se ha modificado su dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 17.
19	Tiene como base la reivindicación 41, en donde se ha modificado su dependencia de acuerdo con la nueva reivindicación 18.
20	Tiene como base la reivindicación 42, en donde se ha modificado su dependencia de acuerdo con las nuevas reivindicaciones 1-14 o 19.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones **3-6, 9-13, 17, 18, 20, 21, 24-33, 35, 39 y 43-76** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 20 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a los nuevos inmunoconjugados que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

- ✓ *"Las reivindicaciones 1 - 35 no son claras porque no definen un inmunoconjugado en términos de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura completa. Se recuerda a la solicitante que un inmunoconjugado se debe definir exclusivamente a partir de las secuencias de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID NO), que constituyen las regiones de unión a antígeno (CDRs), la región enlazante del dominio Fc y la porción efectora que comprende la IL - 2 o la IL - 10 mutante, con el fin de poder distinguir la invención del estado de la técnica."*

"Las reivindicaciones 1 - 33, 43, 45 - 70 y 75 no son claras porque definen un inmunoconjugado y un conjugado en términos de su resultado alcanzar con la modificación estructural y su mecanismo de acción, indicando que el dominio Fc consta de dos subunidades y una porción efectora que se caracteriza porque no se encuentra presente más de una porción efectora, y que además está diseñado para que posea una unión alterada a un receptor Fc y/o una función efectora alterada, específicamente citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA); que dicho receptor Fc es un receptor Fcγ; que la función efectora alterada es una reducción de la unión y/o de la función efectora; que el dominio Fc comprende una o más mutaciones de aminoácidos que reducen la unión del dominio Fc a un receptor Fc, específicamente al receptor Fcγ; en la que la unión o función efectora es un aumento de la unión y/o la función efectora; en la que dicho dominio Fc está diseñado para que posea una estructura de oligosacáridos alterada, en comparación con un dominio Fc no modificado; en el que dicho dominio Fc comprende una proporción aumentada de oligosacáridos no fucosilados, en comparación con un dominio Fc no modificado; en la que una primera porción de unión a antígeno, o segunda porción de unión a antígeno, se dirigen a un antígeno asociado con un estado patológico, el cual puede ser seleccionado de un grupo de seis variantes; en la que la porción efectora es una citoquina IL - 2 con afinidad de unión reducida a la subunidad α del receptor IL - 2; que el inmunoconjugado que comprende un polipéptido específico retiene la funcionalidad. En este caso las reivindicaciones incluirían no solo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere a la solicitante indicar las modificaciones puntuales estructurales que llevan a la obtención de los resultados mencionando anteriormente referenciando su respectiva secuencia de aminoácidos SEQ ID NO. Se recuerda a la solicitante que un inmunoconjugado se debe definir exclusivamente a partir de las secuencias de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID NO), que constituyen las regiones de unión a antígeno (CDRs), la región enlazante del dominio Fc y la porción efectora que

comprende la IL - 2 o la IL - 10 mutante, con el fin de poder distinguir la invención del estado de la técnica.

"La reivindicación 1 no es clara porque define un inmunoconjugado en términos de que este comprende una "porción efectora", lo cual corresponde a un término muy general que no define el inmunoconjugado a partir de sus características técnicas esenciales en cuanto a su estructura y función, lo cual no permite establecer cuál es el alcance de la reivindicación. Se recuerda a la solicitante que un inmunoconjugado se debe definir exclusivamente a partir de las secuencias de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID NO), que constituyen las regiones de unión a antígeno (CDRs), la región enlazante del dominio Fc y la porción efectora que comprende la IL - 2 o la IL - 10 mutante, con el fin de poder distinguir la invención del estado de la técnica."

"Las reivindicaciones 1 - 35, 43 - 70 no son concisas porque definen un inmunoconjugado y un conjugado a partir de cada uno de sus componentes de manera independiente y no se define a partir de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura completa. Se recuerda a la solicitante que un inmunoconjugado se debe definir exclusivamente a partir de las secuencias de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID NO), que constituyen las regiones de unión a antígeno (CDRs), la región enlazante del dominio Fc y la porción efectora que comprende la IL - 2 o la IL - 10 mutante, con el fin de poder distinguir la invención del estado de la técnica."

Frente a los anteriores señalamientos, me permito manifestar que con base a lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, las reivindicaciones 3-6, 9-13, 17, 18, 20, 21, 24-33, 35, 39 y 43-76 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Así entonces, me permito resaltar que con base en dichas modificaciones, la reivindicación independiente 1 claramente define el inmunoconjugado por sus secuencias de aminoácidos y las regiones de unión a antígeno (regiones variables de cadena pesada y liviana VH y VL), una porción efectora que corresponde a un polipéptido mutante interleucina-2 (IL-2) que comprende la sustitución de tres aminoácidos específicos y el dominio Fc (dominio Fc de IgG humano).

Asimismo, esta reivindicación define la estructura general del inmunoconjugado, donde las porciones de unión a antígeno (moléculas FAB) y el dominio Fc son parte de la molécula de Inmunoglobulina cuya estructura es ampliamente conocida en el estado del arte al igual que lo descrito en la página 27 de la presente aplicación. Por lo tanto, teniendo en cuenta las sugerencias del Señor examinador, la nueva reivindicación 1 define las características esenciales del inmunoconjugado con base en su estructura y función.

De esta manera, me permito resaltar que de acuerdo al numeral 2.6.4.1. de la Guía para el examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio se establece :

"(...) Una reivindicación independiente es la que contiene todas las características esenciales de la invención y es autosuficiente. (...) Si bien la reivindicación independiente debe especificar todas las características esenciales necesarias para definir la invención, no es necesario que mencione las características que estén implícitas (...)"

Así entonces, características como los elementos estructurales y configuración de los inmunoconjugados contribuyen a una completa definición de la invención, considerando que **el único propósito de la presente aplicación se centra en proteger dichos inmunoconjugados.**

Por otro lado, las demás reivindicaciones que hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio complementan y caracterizan de manera más completa el inmunoconjugado de la nueva reivindicación 1, especificando características esenciales de la porción efectora, las modificaciones hechas al dominio Fc, las sustituciones de aminoácidos de dicho dominio, las proporciones aumentadas de oligosacáridos no fucosilados, las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos definidos, contribuyendo de esta manera a una completa caracterización del inmunoconjugado descrito en la nueva reivindicación 1 y superando de esta manera las objeciones realizadas por el Señor examinador a este respecto. En este sentido, es oportuno aclarar que las reivindicaciones dependientes permiten diferenciar la invención del estado del arte además de proporcionar claridad para que la persona normalmente versada en la materia pueda desarrollar y reproducir la invención.

Por consiguiente, la presente invención se enfoca en proporcionar nuevos inmunoconjugados, mediante una clara y concisa definición de características fundamentales y únicas.

- ✓ *"Las reivindicaciones 6, 10, 13, 17, 19, 47, 51, 54, 55, 58 - 60 y 69, no son claras porque definen un inmunoconjugado en términos imprecisos al afirmar que un dominio Fc comprende una "heterodimerización promotora de modificación", "unión alterada", "función efectora alterada", "proporción aumentada", "oligosacárido alterado", y no se define el inmunoconjugado en términos de sus características técnicas esenciales. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto."*

En conexión con las anteriores objeciones me permito resaltar que las reivindicaciones 6, 10, 13, 17, 47, 51, 54, 55, 58-60 y 69 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio de la presente aplicación, por lo que se superan los argumentos establecidos por el Señor Examinador.

Por otro lado, me permito resaltar que reivindicación 19 corresponde ahora a la nueva reivindicación 8, donde se claramente se define un rango concreto, mencionando que el dominio Fc del inmunoconjugado de las reivindicaciones anteriores comprende una proporción aumentada de oligosacáridos no fucosilados, en comparación con un dominio Fc no modificado, donde al menos alrededor de un 50%, de los oligosacáridos N-unidos en el dominio Fc del inmunoconjugado están no fucosilados.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que las modificaciones del nuevo capítulo reivindicatorio se basan en las sugerencias hechas por el Señor examinador, por lo tanto, se considera que las objeciones a este respecto son superadas.

- ✓ *"Las reivindicaciones 43 - 70 no son claras porque no definen un conjugado en términos de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura completa, incluyendo las secuencias de aminoácidos que constituyen las regiones Fab que comprenden las regiones de unión a antígeno (CDRs), regiones del dominio Fc y la porción efectora que comprende la IL - 2 mutante, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se recuerda a la solicitante que un conjugado se debe definir exclusivamente a partir de las secuencias de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID NO), que constituyen las regiones de unión a antígeno (CDRs), la región enlazante del dominio Fc y la porción efectora que comprende la IL - 2 o la IL - 10 mutante, con el fin de poder distinguir la invención del estado de la técnica."*

"La reivindicación 27 no tienen sustento en la descripción ya que hacen referencia a porcentajes de homología de las secuencias reclamadas correspondientes a la región variable de cadena pesada y ligera de los fragmentos de unión antígeno del inmunoconjugado. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencias citadas en estas reivindicaciones por sus secuencias completas, las cuales además debe ser adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda al solicitante que no se aceptan definiciones indicando porcentajes de homología, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácido exacta a la que se refiere."

"Las reivindicaciones 32, 33 y 70 no son claras porque no se especifican las respectivas SEQ ID NO, en donde se realizaron las sustituciones de aminoácidos en una o más posiciones seleccionadas que corresponden a los residuos 42, 45 y 72 de la IL - 2 y las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G en el polipéptido

mutante de la IL - 2. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de las reivindicaciones mencionadas y proveer las respectivas secuencias SEQ ID NO."

"La reivindicación 39 no es clara porque define una célula huésped en términos de su resultado alcanzar, indicando que dicha célula huésped se ha manipulado para expresar niveles aumentados de uno más polipéptidos. En este caso las reivindicaciones incluirían no solo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado."

En conexión con la anterior objeción me permito resaltar que las reivindicaciones 43-70, 27, 32, 33 y 39 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio de la presente aplicación, por lo que se superan los argumentos establecidos por el Señor Examinador en cuanto a estas reivindicaciones.

- ✓ *"Las reivindicaciones 2, 3, 14, 23, 27, 32, 40, 45, 46, 60 y 65 no son claras porque los términos "opcionalmente", "uno o más", "mayor proporción", "aproximadamente" son imprecisos, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto."*

Frente a la anterior objeción y con base en las modificaciones mencionadas en el numeral 3 del presente memorial, me permito resaltar que los términos "opcionalmente" y "uno o más" han sido eliminados de las reivindicaciones 2, 14, 23, 40 (nuevas reivindicaciones 2, 6, 10, 18). Por lo tanto, se superan los argumentos establecidos por el Señor Examinador frente a estas reivindicaciones.

- ✓ *"La reivindicación 14 no es clara porque no se especifican las mutaciones de aminoácidos que se realizan en el dominio Fc, ni las respectivas SEQ ID NO en donde se realizaron dichas mutaciones de aminoácidos. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles modificaciones estructurales y modificar la redacción de la reivindicación mencionada indicando las respectivas secuencias SEQ ID NO."*

"Las reivindicaciones 15, 16, 56 y 57 no son claras porque no se especifican las respectivas SEQ ID NO en donde se realizaron las sustituciones de aminoácidos en la posición P329, L234A, L235A y P329G en el dominio Fc del inmunoconjugado y el conjugado. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada y proveer las respectivas secuencias SEQ ID NO."

En primer lugar, me permito resaltar que las reivindicaciones 56 y 57 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, las objeciones a este respecto son superadas por completo.

Por otro lado, teniendo en cuenta las anteriores objeciones me permito resaltar que las reivindicaciones 14 y 15 (nueva reivindicación 6) y la reivindicación 16 (nueva reivindicación 7) dependen de la modificación hecha en la nueva reivindicación 1, la cual define que el dominio Fc es un dominio Fc de IgG humano, mencionando mediante el sistema de numeración estadounidense los residuos de aminoácidos específicos en el dominio Fc.

En conexión con el anterior argumento, me permito resaltar que para una persona versada en la materia es totalmente claro **(a)** las sustituciones de aminoácidos que fueron hechas, por ejemplo en la nueva reivindicación 6 se establece la sustitución de P hacia A o G, **(b)** las secuencias en donde dichas sustituciones fueron realizadas (dominio Fc de IgG humano) y **(c)** la posición de la secuencia en las que fueron hechas, puntualmente en la nueva reivindicación 6 se establece que dicha posición corresponde a la 329 de acuerdo a la numeración estadounidense.

Por lo anterior, se considera que las objeciones a este respecto son superadas.

- ✓ *"Las reivindicaciones 36, 37, 71 y 72 no son claras porque no se especifica la respectiva secuencia de ácidos nucleicos que codifica el inmunoconjugado o el conjugado o un fragmento de los mismos. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de las reivindicaciones mencionadas y proveer las secuencias completas de los polinucleótidos con su respectivo SEQ ID NO."*

"Las reivindicaciones 37 y 72 no son claras porque no definen el vector especificando la secuencia recombinante que contiene."

Frente a las anteriores objeciones, me permito señalar que las reivindicaciones 71 y 72 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, las reivindicaciones 36 y 37 (nuevas reivindicaciones 15 y 16) fueron modificadas con el fin de definir un polinucleótido mediante las secuencias de ácidos nucleicos específicas y las secuencias de ácidos nucleicos del vector de expresión que comprende el polinucleótido aislado de la nueva reivindicación 15. Así entonces, estas reivindicaciones caracterizan de manera adecuada a la materia reclamada en la presente aplicación, por lo que se considera que se superan por completo las objeciones hechas por el Señor examinador.

- ✓ *"Las reivindicaciones 38, 39 y 73 carecen de sustento ya que no se describe ni identifica el proceso para producir células transformadas como una línea celular. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada especificando la línea celular a ser transformada especificando su origen y tipo de célula."*

Con base en lo anterior, me permito resaltar que la reivindicación 73 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

Por otro lado, me permito manifestar que una persona versada en la materia tiene noción absoluta que dentro del estado del arte existen rangos amplios de líneas celulares que son usados para la expresión de polipéptidos recombinantes como los inmunoconjugados de la presente invención.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que no es necesario especificar la línea celular exacta usada para la producción del inmunoconjugado ya que el propósito de la presente invención se centra en mencionar características específicas de los nuevos inmunoconjugados aquí reclamados. Así entonces, la nueva reivindicación 17 especifica de manera clara que la célula huésped comprende el polinucleótido aislado de la reivindicación 15 o el vector de expresión de la reivindicación 16, superando la objeción hecha por el Señor examinador.

- ✓ *"Las reivindicaciones 7, 8, 47 y 48 no son claras porque no se especifican las modificaciones de aminoácidos o modificaciones de tipo botón realizadas en el dominio Fc del inmunoconjugado y el conjugado, y las secuencias de aminoácidos que comprenden dichas modificaciones. En este caso se deben indicar las modificaciones puntuales estructurales, especificando las posiciones de aminoácidos que han sido sustituidos sobre la respectiva secuencia de aminoácidos. Se recuerda a la solicitante que un inmunoconjugado se debe definir exclusivamente a partir de las secuencias de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID NO), que constituyen las regiones de unión a antígeno (CDRs), la región enlazante del dominio Fc y la porción efectora que comprende la IL - 2 o la IL - 10 mutante, con el fin de poder distinguir la invención del estado de la técnica, y no se admiten definiciones a partir de nombres comunes asignados a un tipo específico de modificación de aminoácidos ya que de esta manera no es posible distinguir la invención del estado de la técnica."*

Ante el anterior señalamiento, me permito manifestar que las reivindicaciones 47 y 48 han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, la reivindicación 7 (nueva reivindicación 3) define la modificación "botón en ojal" mediante la sustitución de aminoácidos específicos en cada una de las subunidades del dominio Fc humano del inmunoconjugado.

Por otro lado, la reivindicación 8 (nueva reivindicación 5) especifica que la porción efectora del inmunoconjugado está fusionada con el aminoácido carboxiterminal de la subunidad del dominio Fc que comprende la modificación botón.

Con base en lo anterior, me permito mencionar que las nuevas reivindicaciones definen de manera más clara y precisa características esenciales y propias del inmunoconjugado reclamado en la presente solicitud, con el fin de distinguir la invención del estado de la técnica. Por lo tanto, amablemente solicito a ese Despacho, que la objeción a este respecto sea retirada.

Con base en lo anterior, me permito resaltar que teniendo en cuenta las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio y las sugerencias del Señor Examinador, el nuevo capítulo reivindicatorio presenta información puntual y limitada que define la presente invención además de estar plenamente soportada por la memoria descriptiva de esta aplicación.

En vista de lo anterior, resulta evidente que la materia reclamada es clara y concisa y que además incorpora elementos fundamentales que deben ser tomados en consideración al realizar la evaluación de la solicitud. Por todo lo anterior, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas.

5. UNIDAD DE INVENCION.

Inicialmente, el Señor Examinador objeta la unidad de invención de la presente solicitud, señalando que existen los siguientes 4 grupos inventivos en la materia reclamada:

- I. Inmunoconjugado que comprende una primera porción de unión a antígeno, un dominio Fc que consta de dos subunidades y una porción efectora (Reivindicaciones 1 - 19).
- II. Inmunoconjugado que comprende una primera y una segunda porción de unión a antígeno, una porción efectora y un dominio Fc (Reivindicaciones 20 - 42).
- III. Conjugado que comprende una primera molécula de Fab que no se une específicamente a ningún antígeno, un dominio Fc que consta de dos subunidades y una porción efectora (Reivindicaciones 43 - 60).
- IV. Conjugado que comprende una primera y una segunda porción de unión a antígeno, una porción efectora y un dominio Fc (Reivindicaciones 61 - 76).

Con el fin de superar la anterior objeción, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio se refiere directamente al grupo inventivo II, que abarca un inmunoconjugado que comprende una primera y segunda porción de unión a antígeno, una porción efectora y un dominio Fc.

En ese sentido, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene las características esenciales de la invención y en donde sus reivindicaciones dependientes complementan de manera adecuada la información detallada en la nueva reivindicación independiente 1. Por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio cumple a cabalidad con el requerimiento de unidad de invención.

6. **NOVEDAD.**

Ahora bien, el Señor Examinador asegura que las reivindicaciones 1 y 43 en estudio no cumplen con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas del documento **WO2008/143954 A2 (D1)**.

En este sentido, me permito mencionar que con base a lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, la reivindicación 43 fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado.

Ahora bien, con respecto a la reivindicación 1 me permito mencionar que el Señor examinador asegura que las características esenciales de *"un inmunoconjugado que comprende una primera porción de unión a antígeno, un dominio Fc que consta de dos subunidades y una porción efectora, que se caracteriza porque no se encuentra presente más de una porción efectora"*, reclamado en la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, en el cual se reportan polipéptidos de unión que comprenden al menos un sitio de unión o un dominio de unión; y al menos una región Fc genéticamente fusionada (región Fc de cadena sencilla scFc). La región scFc comprende al menos dos fracciones las cuales son genéticamente fusionadas a través un polipéptido de unión o un linker. El sitio de unión comprende un fragmento de unión a antígeno de una molécula la cual puede ser un anticuerpo, y estas pueden ser una región Fab o un scFv la cual esta fusionada con el aminoácido amino o carboxiterminal de la región Fc. También el dominio de unión puede comprender un receptor fusionado a uno o ambos aminoácidos amino o carboxiterminal de la región Fc fusionada genéticamente. Adicionalmente, el señor examinador menciona que al menos en dos o más de los fragmentos Fc de una molécula de unión se realizan una o más mutaciones que mejoran la funcionalidad del dominio Fc (Pag. 5, parr.[0001] - [0004], documento D1).

Asimismo, el señor Examinador establece que los polipéptidos de unión preferiblemente comprenden al menos dos fracciones Fc derivadas de una o más inmunoglobulinas (Pag. 23, parr. [0003], documento D1).

Además de lo anterior, el señor Examinador menciona que las moléculas de unión divulgadas en el documento D1 pueden comprender uno o más sitios de unión o regiones que consisten de una secuencia lineal de cadena variable (scFv). Estas regiones comprenden un polipéptido que tiene uno más sitios de unión a antígeno, como por

ejemplo dominios de cadena ligera (VL) o cadena pesada (VH), los cuales pueden ser derivados de anticuerpos humanos (Pag. 88, parr. [0002], documento D1).

Por otro lado, el señor Examinador establece que los polipéptidos de la invención, pueden ser administrados en una cantidad farmacéuticamente efectiva para el tratamiento de desórdenes en mamíferos a través de composiciones farmacéuticas que comprendan un transportador farmacéutico aceptable (Pag.138, parr. [0002], documento D1).

En consecuencia, el Señor Examinador menciona que la reivindicación 1 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1, y por lo tanto las reivindicaciones dependientes 2 - 14, 17, 36 - 38, 42 al no mencionar alguna característica adicional que haga nuevo al inmunoconjugado de la reivindicación 1, tampoco son consideradas nuevas.

En este sentido, me permito resaltar que la modificación de la nueva reivindicación 1 contiene la materia de la reivindicación 20, la cual fue reconocida por el Señor examinador como novedosa. Dicha modificación se centra en aclarar que el inmunoconjugado que se pretende proteger por medio de esta solicitud de patente comprende (i) una molécula de inmunoglobulina con una primera y una segunda molécula FAB de unión a antígeno, dominio Fc de IgG que consiste en dos subunidades, porción de unión a antígeno, un dominio Fc que consta de dos subunidades, y (ii) una porción efectora, que se caracteriza porque no se encuentra presente más de una porción efectora; y donde dicha primera y segunda molécula FAB están dirigidas contra CEA. Además, el inmunoconjugado mencionado comprende una secuencia de región variable de cadena pesada SEQ ID No:191 y una secuencia de región de región variable de cadena liviana SEQ ID No: 189, en donde la porción efectora es un polipéptido mutante interleucina-2 (IL-2) que comprende una sustitución de los aminoácidos específicos F42A, Y45A, L72G.

Sin embargo, tras la atenta revisión de las enseñanzas de D1, se pudo establecer que tal documento no divulga de manera específica las características de los nuevos inmunoconjugados, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial. En este sentido, me permito manifestar que el documento D1 **no enseña ni menciona específicamente en ninguna parte inmunoconjugados que comprenden una molécula de inmunoglobulina con una primera y una segunda molécula FAB de unión a antígeno, un dominio Fc de IgG que consiste en dos subunidades, una porción de unión a antígeno, un dominio Fc que consta de dos subunidades, y una porción efectora.**

Así entonces, en el contexto de las patentes es claro que para que un documento afecte la novedad de una solicitud, éste debe revelar, de manera explícita y específica, todas y cada una de las características de la invención interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud. De acuerdo con la Guía para el examen de patentes de

invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, el señor Examinador debe "verificar (...) si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad".

En vista de este señalamiento, es absolutamente evidente que **el nuevo inmunoconjugado reclamado en la nueva reivindicación 1 es totalmente novedoso** frente a las enseñanzas del documento D1 porque dicha anterioridad de ninguna manera divulga las mismas características, elementos y SEQ ID NOs de estos inmunoconjugados.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de la nueva reivindicación 1 y sus respectivas reivindicaciones dependientes presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 15, 20 y 61 actualmente presentadas carecen de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2008/143954 A2 (D1)**, **WO2010/111282 A1 (D2)** y **WO2011/020783 A3 (D3)** siendo estos documentos considerados como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en estas reivindicaciones.

Inicialmente y en conexión con el anterior señalamiento, me permito resaltar que la reivindicación 61 fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, frente al análisis de patentabilidad realizado por el Señor Examinador, me permito resaltar los siguientes puntos:

✓ El Señor Examinador asegura que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15 puesto que divulga polipéptidos de unión que comprenden al menos un sitio de unión o un dominio de unión y al menos una región Fc genéticamente fusionada (región Fc de cadena sencilla scFc). La región scFc comprende al menos dos fracciones las cuales son genéticamente fusionadas a través de un polipéptido de unión o un linker. El sitio de unión comprende un fragmento de unión a antígeno de una molécula la cual puede ser un anticuerpo, y estas pueden ser una región Fab o un scFv la cual esta fusionada con el aminoácido amino o carboxiterminal de la región Fc. También el dominio de unión puede comprender un receptor fusionado a uno o ambos aminoácidos amino o carboxiterminal de la región Fc fusionada genéticamente (Pag. 19, parr. [0001], documento D1).

En cuanto al documento D2, el Señor examinador establece que este divulga anticuerpos que se encuentran unidos a un agente efector, el cual por ejemplo puede ser un agente terapéutico, una droga anti cancerígena, un radioisótopo, o un liposoma cargado con un fármaco (Pag. 5, parr. [0016], documento D2). Dicho documento D2, también divulga métodos para la obtención de los anticuerpos o inmunoconjugados desarrollados en la invención, mediante el aislamiento y clonación de los ácidos nucleicos que los codifican y la posterior expresión en vectores de clonación para ser introducidos en células hospederas. Además de esto, D2 divulgan la realización de cultivos celulares que permiten la obtención de las moléculas polipeptídicas deseadas, las cuales se someten a procedimientos de purificación ampliamente conocidos en el estado del arte (Parr. [0150] - [0161], documento D2).

Así entonces, el Señor examinador establece que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 15 y el inmunoconjugado divulgada en el documento D1 consiste en las secuencias de aminoácidos que comprenden las regiones Fab y las secuencia de aminoácidos que caracterizan completamente a este tipo de moléculas.

Sin embargo, puesto que la reivindicación 15 no define adecuadamente la estructura del inmunoconjugado, ya que es necesario mencionar completamente las secuencias que lo conforman en el dominio Fc y en el polipéptido mutante de la IL-2, donde se realizaron sustituciones de aminoácidos puntuales, no es posible establecer cuál es el aporte al estado de la técnica con el diseño de la propuesta alternativa.

Adicionalmente, el Señor examinador establece que el documento D2 divulga el desarrollo de inmunoconjugados que comprenden un anticuerpo y una porción efectora que actúa como un agente terapéutico. El termino agente terapéutico incluye un número de compuestos conocidos ampliamente en el estado del arte; como agentes-anti-inflamatorios, anti-neoplásicos y citoquinas; que al ser administrados inducen el efecto terapéutico deseado en un paciente (Pag. 15, parr. [0051] documento D2). Los anticuerpos divulgados anti- mesotolina comprenden un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) específico para su unión a un antígeno asociado al desarrollo de tumores y un fragmento completo de IgG1.

Estos mAb, se unen específicamente a la mesotelina sobre el mesotelioma humano y en las células cancerígenas del ovario con una alta afinidad y mata las células cancerosas con una muy fuerte citotoxicidad mediada por celulas dependientes de anticuerpos (ADCC) (Pag. 30, parr. [0108]-[0109], documento D2).

En consecuencia, el Señor Examinador menciona que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las sugerencias para el desarrollo de inmunoconjugados divulgados en el documento D2 que pueden comprender una porción efectora como una citoquina, que actúan como un agente terapéutico útil en el tratamiento

del cáncer y diferentes trastornos inflamatorios; y que adicionalmente pueden contener dos regiones Fab y estar fusionadas con dominios Fc (hacen parte de moléculas de IgG1 humanas) en el procedimiento para desarrollar polipéptidos que comprenden una porción de unión a un antígeno, un dominio Fc (que consta de dos subunidades y una porción efectora), divulgados en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 15 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Con referencia a lo anterior, me permito señalar que la materia reclamada en la reivindicación 15 ahora hace parte de la nueva reivindicación 6, donde se especifica concretamente que el inmunoconjugado que se pretende proteger comprende un dominio Fc, el cual comprende mutaciones de aminoácido que reducen la unión del dominio Fc a un receptor Fcγ, donde dicha mutación de aminoácido es una sustitución de aminoácidos en la posición P329 que se seleccionan de P329G y P329A.

Así entonces, al realizar un análisis exhaustivo de los documentos D1 y D2 es claro que estos **no mencionan o sugieren inmunoconjugados que comprenden la misma estructura esencial, ni mencionan las características fundamentales de los reclamados en la presente aplicación.**

Sin embargo, es importante resaltar que el Señor examinador en su concepto técnico No. 2601 **admite** que la materia de la reivindicación 15 de la actual invención **es novedosa** ya que ni la posición de la mutación de aminoácido, ni las mismas secuencias de aminoácidos que comprenden las regiones FAB y las secuencia de aminoácidos que caracterizan completamente a este tipo de moléculas se especifican en las anterioridades D1 y D2.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito mencionar que con base a las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio es claro que se evidencian características técnicas adicionales sobre las enseñanzas del estado del arte, en donde específicamente esta aplicación se centra en proteger nuevos inmunoconjugados que influyen en la actividad celular, además, de relacionar polinucleótidos que codifican dichos inmunoconjugados, y vectores y células huésped que comprenden dichos polinucleótidos.

Visto lo anterior, es absolutamente evidente que **los inmunoconjugados reclamados en la presente aplicación con características específicas presentan nivel inventivo** frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, ya que dichas anterioridades de ninguna manera divulgan la misma configuración estructural y la misma funcionalidad de los inmunocojulgados reclamados en la presente invención.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de la nueva reivindicación 6 y las demás reivindicaciones del nuevo capítulo reivindicatorio presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los

documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

✓ Por otro lado, el Señor examinador objetó la materia reclamada de la reivindicación 20 (Grupo Inventivo II) en donde establece que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 20 puesto que divulga polipéptidos de unión que comprenden al menos un sitio de unión o un dominio de unión; y al menos una región Fc genéticamente fusionada (región Fc de cadena sencilla scFc).

Ahora bien, en cuanto al documento D3, el Señor examinador menciona que dicho documento divulga inmunoconjugados que comprenden una primera y una segunda porción efectora y una primera y una segunda región variable que comprende una región FAB unida al aminoácido carboxi-terminal de la cadena ligera o la cadena pesada formando parte de una inmunoglobulina IgG1 (Pag. 176, Reivindicación 22, documento D3).

Además, el Señor Examinador establece que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 20 y el inmunoconjugado divulgado en el documento D1 consiste en las secuencias de aminoácidos que constituyen la primera y segunda porción de unión a antígeno (CDRs).

Adicionalmente, el Señor Examinador menciona que el documento D3 divulga el desarrollo de inmunoconjugados que comprenden un anticuerpo y una porción efectora que actúa como un agente terapéutico. Dicho inmunoconjugado comprende al menos una porción efectora en donde dicha porción efectora es una citoquina seleccionada del grupo que comprende por ejemplo una interleuquina-2, 8 o 12 (IL - 2, 8, 10, 12) (Pag. 24, parr. [0003], documento D3), interferon- α entre otras. En un aspecto particular al menos una de las regiones de unión a antígeno son específicas para uno de los siguientes antígenos determinantes: proteína de activación de fibroblastos (FAP), proteoglicano condroitin sulfato asociado a melanoma (MCSP), dominio extra B de la fibronectina (EDB) entre otros (Pag. 13, parr. [0003], documento D3).

En consecuencia, el Señor Examinador establece que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las sugerencias para el desarrollo de inmunoconjugados que pueden comprender una porción efectora como una citoquina como la IL-2 o la IL-10, que actúan como un agente terapéutico útil en el tratamiento del cáncer y diferentes trastornos inflamatorios, divulgados en el documento D3, en el procedimiento para desarrollar polipéptidos que comprenden una porción de unión a un antígeno, un dominio Fc (que consta de dos subunidades) y una porción efectora, divulgados en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 20 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conexión a lo anterior, me permito mencionar que ahora la nueva reivindicación 1 contiene la materia reclamada de la reivindicación 20, en donde claramente se define un inmunoconjugado que comprende particularmente inmunoglobulina que está dirigida a actuar contra CEA y además está definida por secuencias de región variable, una porción efectora la cual es un polipéptido mutante interleucina-2 (IL-2) con una combinación particular de sustitución de tres aminoácidos.

Así entonces, me permito resaltar que ni el documento D1 ni D3, solos o en combinación, enseñan, divulgan o sugieren un inmunoconjugado como el expuesto en la presente aplicación.

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que en la cadena de las regiones Fc del documento D1, las dos subunidades del dominio Fc (y porciones Fc) se fusionan genéticamente a través de una secuencia de un polipéptido enlazante (Página 3, línea 31 - página 4, línea 3, documento D1), en donde resulta claro que dada la vinculación de las dos subunidades de dominio Fc por medio de un polipéptido enlazante, cualquier sitio de unión, como una molécula diana de unión FAB, puede fusionarse ya sea al N-terminal de una de las subunidades dominio Fc, o al C-terminal de la subunidad del otro dominio Fc, por lo tanto si dos sitios de unión están presentes, cada uno de ellos no puede estar fusionado a la N-terminal de una de las subunidades del dominio Fc, ya que uno de estos N-terminales se encuentra ocupado por el enlazador polipeptídico entre las dos subunidades dominio Fc.

Así entonces, es claro que la estructura del inmunoconjugado de la nueva reivindicación 1, que comprende dos moléculas de FAB y un dominio Fc que están comprendidos en una molécula de inmunoglobulina, y una porción efectora, de ninguna manera es divulgado por D1.

Del mismo modo, me permito mencionar que el documento D3 no enseña ningún inmunoconjugado con la misma estructura descrita en la presente invención. Por el contrario, el documento D3 está dirigido a inmunoconjugados basados en fragmentos de inmunoglobulina, tales como moléculas FAB o scFv. Por lo tanto, el documento D3 realmente se enfoca en enseñar moléculas completas de inmunoglobulina o incluso sólo dominios Fc, en donde particularmente la reivindicación 22 referida por el Señor Examinador únicamente enseña un dominio de IgG CH3, lo cual es totalmente diferente a la materia reclamada en la presente invención.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que los documentos D1 y D3 no enseñan o sugieren un anticuerpo específico anti-CEA, ni tampoco divulgan un polipéptido mutante interleucina-2 (IL-2) como porción efectora como lo definido en la presente reivindicación 1.

Por lo tanto, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio define un inmunoconjugado que se caracteriza por tener distintas propiedades ventajosas y sorprendentes, que lo hacen particularmente adecuado para fines terapéuticos. Con base en lo anterior, me permito manifestar que el inmunoconjugado de la presente invención se une a CEA con una alta afinidad en intervalos del orden *picomolar* (véase el Ejemplo 2, página 148, presente invención), lo cual se considera como una propiedad importante para la orientación eficiente del inmunoconjugado hacia tumores que expresan CEA.

Dicha orientación a los tejidos deseados se optimiza aún más por la presencia de dos porciones de unión a CEA (es decir, los dos fragmentos FAB de la inmunoglobulina que comprende el inmunoconjugado), pero sólo una porción efectora única, que se traduce en una mayor afinidad (avidez) de la unión a CEA por encima de la unión a un receptor de porción efectora.

Además de lo anterior, me permito manifestar que otra propiedad adicional del inmunoconjugado actualmente reivindicado es que carece completamente de la unión a la subunidad alfa del receptor IL-2, mientras que conserva la unión a la afinidad intermedia del receptor IL-2 compuesto por subunidades beta y gamma de IL-2R (Ejemplo 2, página 148, líneas 8-13, presente invención).

Así entonces, la falta de unión a IL-2R alfa (CD25) resulta en una falta de activación preferencial de las células T reguladoras inmunosupresoras (células Treg) sobre otras células efectoras. Lo anterior, se muestra en la presente aplicación en el Ejemplo 2, página 148 y la Figura 12 (Ensayos STAT5 y fosforilación), en donde se resalta que a pesar que dicho experimento se realizó con un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo diferente al inmunoconjugado actualmente reivindicado, una persona versada en la materia entiende de inmediato que los resultados obtenidos se aplicarán igualmente al inmunoconjugado actualmente reivindicado que actúa contra CEA, ya que dependen del polipéptido mutante interleucina-2 (IL-2) comprendido en el inmunoconjugado en lugar del anticuerpo.

Del mismo modo, una persona versada en la materia entendería que al igual que lo mencionado anteriormente, los resultados obtenidos en el Ejemplo 11 de la presente aplicación (Página 176 y Figuras adjuntas 36 y 37) muestran que los inmunoconjugados con un polipéptido mutante interleucina-2 (IL-2) como porción efectora son capaces de inducir la proliferación de las células pre-activadas CD4+y CD8+ al propiciar relativamente una activación menor de las células CD4+ (Treg), así como una menor activación de la muerte celular inducida (AICD) de las células T, a diferencia de inmunoconjugados que comprenden una porción efectora IL-2 de tipo salvaje.

Por otra parte me permito señalar que el inmunoconjugado de la presente invención también conserva su capacidad para inducir la proliferación de células NK, como se muestra en el Ejemplo 2, páginas 148 y 149 y figura 14, en donde su actividad es similar a la correspondiente al inmunoconjugado que comprende una porción efectora IL-2 de tipo salvaje, excepto en concentraciones muy bajas.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, es evidente que el inmunoconjugado de la invención es capaz de activar las células efectoras inmunes sin preferencia a la activación de las células T reguladoras inmunosupresoras, lo que hace que estos inmunoconjugados sean ideales para aplicaciones terapéuticas en donde se desea la activación del sistema inmune, en enfermedades como el cáncer.

Curiosamente, la porción efectora mutante interleucina-2(IL-2) le confiere mayor vida media en suero a los inmunoconjugados que aquella proporcionada por porciones efectoras IL-2 de tipo salvaje. Lo anterior se muestra en el Ejemplo 7, página 168-170, en donde se utiliza un FAP-específico y un inmunoconjugado no directo. Por lo tanto, nuevamente me permito mencionar que una persona versada en la materia entendería claramente que estos resultados también son aplicables a los inmunoconjugados actualmente reivindicados.

En conexión con lo anterior, me permito mencionar que de la figura 36 de la presente invención se puede deducir que el formato particular del inmunoconjugado reivindicado (Inmunoglobulina) confiere una actividad mejorada en comparación con un formato diferente (fragmento FAB-), en donde esta diferencia es más notoria para inmunoconjugados que comprenden una porción efectora mutante interleucina-2 (IL-2) que para inmunoconjugados que comprenden porciones efectoras IL-2 de tipo salvaje.

Así entonces, los inmunoconjugados actualmente reivindicados presentan una serie de características que incluyen el anticuerpo específico de CEA (que comprende las secuencias de región variable expuestas en la nueva reivindicación 1), una porción efectora específica (un polipéptido mutante de IL-2 que comprende las sustituciones de aminoácidos enumeradas en la nueva reivindicación 1) y el formato específico inmunoconjugado (una inmunoglobulina y una sola porción efectora), que proporcionan propiedades sorprendentes que de ninguna manera son divulgadas por los documentos del estado de la técnica.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia de la nueva reivindicación 1 y sus respectivas reivindicaciones dependientes presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

8. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al definir nuevos inmunoconjugados y están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los inmunoconjugados, lo cual es objeto de la solicitud en estudio, no pueden ser anticipados y de ninguna manera resultaría evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3 demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **183 a 185** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **20 reivindicaciones**.

10. 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 LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un inmunoconjugado que comprende (i) una molécula de inmunoglobulina que comprende una primera y una segunda molécula FAB de unión a antígeno, dominio Fc de IgG que consiste en dos subunidades, porción de unión a antígeno, un dominio Fc que consta de dos subunidades, y (ii) una porción efectora, que se caracteriza porque no se encuentra presente más de una porción efectora; y donde

dicha primera y segunda molécula FAB están dirigidas contra CEA y comprende secuencia de región variable de cadena pesada SEQ ID No:191 y una secuencia de región de región variable de cadena liviana SEQ ID No: 189; y

dicha porción efectora es un polipéptido mutante interleucina-2 (IL-2) que comprende una sustitución de aminoácidos F42A, Y45A, L72G.

2. El inmunoconjugado de la reivindicación 1, en el que dicha porción efectora está fusionada con el aminoácido carboxiterminal de una de dichas dos subunidades del dominio Fc, a través de un péptido enlazante.

3. El inmunoconjugado de la reivindicación 1 o 2, en el que dicho dominio Fc comprende una modificación de "botón en ojal", que comprende una modificación botón en una de las subunidades del dominio Fc y una modificación ojal en la otra subunidad del dominio Fc, donde la modificación de botón comprende una sustitución de aminoácidos T366W, y la modificación ojal comprende una sustitución de aminoácidos T366S, L368A y Y407V.

4. El inmunoconjugado de la reivindicación 3, donde la subunidad del dominio Fc comprende una modificación de botón y adicionalmente comprende una sustitución de aminoácidos S354C, y la subunidad del dominio Fc comprende una modificación ojal y adicionalmente comprende una sustitución de aminoácidos Y349C.

5. El inmunoconjugado de la reivindicación 3 o 4, en el que dicha porción efectora está fusionada con el aminoácido carboxiterminal de la subunidad del dominio Fc que comprende la modificación botón.

6. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho dominio Fc comprende mutaciones de aminoácido que reducen la unión del dominio Fc a un receptor Fcγ, donde dicha mutación de aminoácido es una sustitución de aminoácidos en la posición P329 que se seleccionan de P329G y P329A.
 7. El inmunoconjugado de la reivindicación 6, en el que el dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácido L234A, L235A y P329G en cada una de sus subunidades.
 8. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicho dominio Fc comprende una proporción aumentada de oligosacáridos no fucosilados, en comparación con un dominio Fc no modificado, donde al menos alrededor de un 50%, de los oligosacáridos N-unidos en el dominio Fc del inmunoconjugado están no fucosilados.
 9. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicha molécula de inmunoglobulina es una inmunoglobulina de clase IgG.
 10. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicha porción efectora está fusionada al aminoácido carboxiterminal de una de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina, a través de un péptido enlazante.
 11. Un inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde dicho polipéptido mutante interleucina-2 (IL-2) comprende adicionalmente una sustitución de aminoácido T3A.
 12. Un inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde dicho polipéptido mutante interleucina-2 (IL-2) comprende adicionalmente una sustitución de aminoácido C125A.
 13. Un inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde dicho polipéptido mutante interleucina-2 (IL-2) comprende adicionalmente una secuencia
- SEQ ID No:3.

14. El inmuconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende el polipéptido de las secuencias SEQ ID No: 277, SEQ ID No: 281 y SEQ ID No: 283.
15. Un polinucleótido aislado que codifica el inmuconjugado de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 o un fragmento del mismo, donde dicho polipéptido comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID No: 190, SEQ ID No: 192, SEQ ID No: 278, SEQ ID No: 282 y SEQ ID No: 284.
16. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido aislado de la reivindicación 15.
17. Una célula huésped que comprende el polinucleótido aislado de la reivindicación 15 o el vector de expresión de la reivindicación 16.
18. Un método para obtener un inmuconjugado que comprende el cultivo de la célula huésped de la reivindicación 17 bajo condiciones adecuadas para la expresión del inmuconjugado y la recuperación del inmuconjugado.
19. Un inmuconjugado que comprende una porción de unión a antígeno, un dominio Fc y una única porción efectora, en el que dicho inmuconjugado se ha producido mediante el método de la reivindicación 18.
20. Una composición farmacéutica que comprende el inmuconjugado de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 o la reivindicación 19 y un transportador aceptable a nivel farmacéutico.