

“HEXÁMEROS INMUNOMODULADORES ELABORADOS A PARTIR DE LA PORCIÓN FC DE LAS INMUNOGLOBULINAS G, VECTORES DE EXPRESIÓN, CÉLULAS TRANSFECTADAS Y SUS PROCEDIMIENTOS DE ELABORACIÓN”

IV. A LAS OBJECIONES DE SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción a la expresión “sustancialmente”, mi representada ha procedido a modificar la reivindicación original 49, eliminando dicho término, la cual pasa a ser la reivindicación 39.
2. En cuanto a las objeciones a las reivindicaciones 24, 27, 30, 33 a 35, 37, 39, 41 y 44, mi representada ha procedido a modificarlas en el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta junto con este memorial, incluyendo las características técnicas esenciales de la materia reivindicada y pasan a ser las reivindicaciones 24, 26, 28, 30, 31, 32 y 33; las reivindicaciones originales 33, 34 y 44 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado han sido eliminadas.
3. Para responder a la objeción del examinador en cuanto al uso de “disclaimers”, mi representada ha considerado procedente eliminar la expresión “comprende cualquier residuo de aminoácido diferente a cisteína en la posición 309” en la reivindicación 1.
4. En cuanto a la objeción a la reivindicación 66 originalmente presentada, mi representada ha procedido a aclarar el proceso de producción de la proteína multimérica de fusión por sus etapas, correspondiendo a la reivindicación 53 en el capítulo reivindicatorio modificado.
5. En cuanto a las objeciones a las reivindicaciones 1 a 6, mi representada ha procedido a modificar la reivindicación 1 para definir de manera más clara el multímero, en la forma requerida por el examinador.
6. Finalmente, la reivindicación 62 originalmente presentada ha sido modificada de tal manera que se mencionan las secuencias de nucleótidos que conforman las secuencias de ADN reclamadas, siendo ahora la reivindicación 50.

De acuerdo con los argumentos expuestos en el presente memorial, mi representada considera superadas las objeciones del examinador y no desea hacer modificaciones adicionales en esta etapa del trámite, ya que considera que se podría limitar indebidamente el alcance de su invención, cuando aún no se ha efectuado el correspondiente estudio en relación con el estado del arte.

V. PETICIÓN

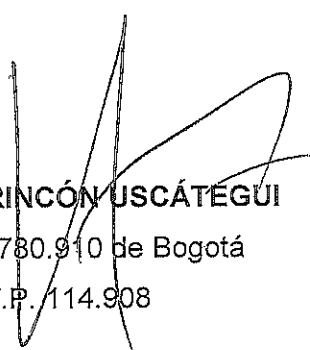
Teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con los requisitos de los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de 2000 y considerando que se ha dado respuesta a las observaciones de la Dirección de Nuevas Creaciones con respecto a otros aspectos que

tienen que ver con la patentabilidad de la invención, solicito a su Despacho continuar con el trámite administrativo correspondiente.

VI. ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 62 reivindicaciones

Señor Director,



ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-22392-0841-0008-1

SCT\SCT\ID-293925\WPC22392

No. M-2017-293925\SCT

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una proteína multimérica de fusión que comprende dos o más unidades de monómero de polipéptido; en donde cada unidad de monómero de polipéptido contiene un dominio Fc de anticuerpo que contiene dos regiones Fc de cadena pesada; en donde cada región Fc de cadena pesada es fusionada en su C-terminal a un extremo, lo que hace que las unidades de monómero se ensamblen en un multímero; y en donde cada unidad de monómero de polipéptido no contiene una región variable de anticuerpo; en donde cada unidad de monómero de polipéptido contiene dos cadenas polipeptídicas idénticas, cada cadena polipeptídica que contiene la secuencia incluida en una cualquiera de las SEQ ID Nos: 26 a 47; y en donde la proteína de fusión multimérica es hexamérica o predominantemente hexamérica.
2. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 1, en donde el dominio Fc de anticuerpo se deriva de IgG.
3. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde la región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
4. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
5. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, que comprende un residuo de arginina en la posición 355.
6. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, que comprende un residuo de cisteína en la posición 355.
7. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH3 derivado de IgG4 en el que el residuo de glutamina en la posición 355 se ha sustituido con un residuo de arginina (Q355R) o un residuo de cisteína (Q355C).

8. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH4 derivado de IgM.

9. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde el extremo se deriva de IgM o IgA.

10. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde cada región Fc de cadena posee una región bisagra en su N-terminal.

11. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 10, en donde la región bisagra comprende la secuencia mutada CPPC.

12. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, que comprende seis o doce unidades de monómero de polipéptido.

13. La proteína multimérica de fusión de las reivindicaciones 1-6 y 9-12, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG1, en los que el residuo de leucina en la posición 234 y/o el residuo de prolina en la posición 331 se ha sustituido con otro aminoácido.

14. La proteína multimérica de fusión de las reivindicaciones 1-13, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG1, en los que el residuo de leucina en la posición 234 se ha sustituido con un residuo de fenilalanina y el residuo de prolina en la posición 331 se ha sustituido con un residuo de serina (L234F/P331S).

15. La proteína multimérica de fusión de las reivindicaciones 1-12, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en el residuo de fenilalanina en la posición 234, el residuo de fenilalanina en la posición 296, el residuo de glicina en la posición 327, el residuo de serina en la posición 330 y el residuo de serina en la posición 331 se han sustituido con otro aminoácido.

16. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o 15, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que el residuo de fenilalanina en la posición 234 se ha sustituido con un residuo de leucina (F234L).

17. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o 15, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que el residuo de fenilalanina en la posición 234 se ha sustituido con un residuo de leucina y el residuo de fenilalanina en la posición 296 se ha sustituido con un residuo de tirosina (F234L/F296Y).

18. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o 15, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que el residuo de glicina en la posición 327 se ha sustituido con un residuo de alanina y el residuo de serina en la posición 330 se ha sustituido con un residuo de alanina (G327A/S330A).

19. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o 15, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que el residuo de glicina en la posición 327 se ha sustituido con un residuo de alanina y el residuo de serina en la posición 331 se ha sustituido con un residuo de prolina (G327A/S331P).

20. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o 15, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende dominios CH2 y CH3 derivados de IgG4, en los que el residuo de serina en la posición 330 se ha sustituido con un residuo de alanina y el residuo de serina en la posición 331 se ha sustituido con un residuo de prolina (S330A/S331P).

21. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde cada región Fc de cadena pesada es un híbrido que comprende un dominio CH2 derivado de IgG4 y un dominio CH3 derivado de IgG1.

22. La proteína multimérica de fusión de las reivindicaciones 21, en donde cada región Fc de cadena pesada en la que uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en el residuo de fenilalanina en la posición 234, el residuo de fenilalanina en la posición 296, el residuo de glicina en la posición 327, el residuo de serina en la posición 330 y el residuo de serina en la posición 331 se han sustituido con otro aminoácido.

23. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 21, en la que el residuo de fenilalanina en la posición 234 se ha sustituido con un residuo de leucina y el residuo de fenilalanina en la posición 296 se ha sustituido con un residuo de tirosina (F234L/F296Y).

24. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en F234L, F234L y F296Y, G327A, G327A y S331P, S330A y S331P, y, G327A y S330A, que aumentan la potencia de inhibición de fagocitosis de macrófagos de células diana recubiertas del anticuerpo.

25. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 24, en donde la región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH2 derivado de IgG4 y un dominio CH3 derivado de IgG1 o IgG4.

26. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en L234F, L234F y P331S, A327G, y, Y296F, que disminuyen liberación de citoquina.

27. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 26, en donde la región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH2 y un dominio CH3 derivado de IgG1.

28. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en L234F, y, L234F y P331S, que disminuyen activación plaquetaria.

29. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 28, en donde la región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH2 y un dominio CH3 derivado de IgG1.

30. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en T250Q, M252Y, S254T, T256E, T307A, T307P, V308C, V308F, V308P, Q311A, Q311R, M428L, H433K, N434F y N434Y, que comprende una o más mutaciones que aumentan su unión a FcRn.

31. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en E258A, S267A, S267E y L328F, que aumentan su unión a FcRIIb.

32. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en L234A, L235A, G236R, N297A, N297Q, S298A y L328R, que disminuyen su unión a FcR.

33. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación, que comprende una o más mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en K322A, P331A, P331S, y, L234F y P331S, que disminuyen su unión a C1q.

34. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 33, en donde la región Fc de cadena pesada comprende un dominio CH2 y un dominio CH3 derivado de IgG1.

35. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde el dominio Fc se muta mediante la sustitución del residuo de valina en la posición 308 con un residuo de cisteína (V308C).

36. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se remueven dos enlaces de disulfuro en la región bisagra mediante la mutación de una CPPC de secuencia bisagra del núcleo a SPPS.

37. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se remueve un enlace de disulfuro en el extremo mediante la sustitución del residuo de cisteína en la posición 575 con una serina, treonina o alanina (C575S, C575T, o C575A).

38. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se muta una CPPC de secuencia bisagra del núcleo a SPPS y el residuo de cisteína del extremo

en la posición 575 se sustituye con una serina, treonina o alanina (C575S, C575T, o C575A).

39. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 38, que comprende interacciones inter-dominio no covalentes.

40. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se remueve un sitio de glicosilación en el dominio CH2 mediante la sustitución del residuo de asparagina en la posición 297 con un residuo de alanina (N297A) o un residuo de glutamina (N297Q).

41. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se remueve un sitio de glicosilación en el extremo mediante la sustitución del residuo de asparagina en la posición 563 con un residuo de alanina (N563A) o un residuo de glutamina (N563Q).

42. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde se remueve tanto un sitio de glicosilación en el dominio CH2 como un sitio de glicosilación en el extremo mediante la sustitución del residuo de asparagina en la posición 297 con un residuo de alanina o un residuo de glutamina, y la sustitución del residuo de asparagina en la posición 563 con un residuo de alanina o un residuo de glutamina (N297A/N563A o N297A/N563Q o N297Q/N563A o N297Q/N563Q).

43. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 1, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende o consiste en la secuencia incluida en los aminoácidos 6 a 222 de una cualquiera de SEQ ID NOs 26 a 30 o aminoácidos 6 a 222 de una cualquiera de SEQ ID NOs 32 a 47 o la secuencia incluida en los aminoácidos 6 a 333 de SEQ ID Nos 30 y 31.

44. La proteína multimérica de fusión de la reivindicación 43, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende además una región bisagra que tiene una secuencia incluida en una cualquiera de SEQ ID NOs: 3 a 25.

45. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en la que el aminoácido en la posición 309 en cada región Fc de cadena pesada es leucina.

46. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente, en donde cada región Fc de cadena pesada comprende un residuo de histidina en la posición 310.

47. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación precedente que es un hexámero purificado.

48. Una mezcla que comprende una proteína multimérica de fusión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 en más de una forma multimérica, en la que la mezcla se enriquece para la forma hexamérica de la proteína multimérica de fusión.

49. Una mezcla de acuerdo con la reivindicación 48, en la que más del 80% de la mezcla es hexámero.

50. Una secuencia de ADN aislada que codifica una cadena de polipéptido de una unidad de monómero de polipéptido de una proteína multimérica de fusión de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, o una parte componente de la misma, que comprende o consiste en la secuencia incluida en cualquiera de las SEQ ID NOs 50 y 59.

51. Un vector de clonación o de expresión que comprende una o más secuencias de ADN de acuerdo con la reivindicación 50.

52. Una célula huésped que comprende uno o más vectores de clonación o expresión de acuerdo con la reivindicación 51.

53. Un procedimiento para la producción de una proteína multimérica de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47, que comprende
cultivar una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 52 en medio de cultivo durante 5-10 días,
aislar la proteína de fusión multimérica del sobrenadante de cultivo mediante cromatografía de proteína A y
purificar la proteína de fusión multimérica opcionalmente mediante cromatografía analítica de exclusión de tamaño.

54. Una composición farmacéutica que comprende una proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en combinación con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

55. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 54, que comprende adicionalmente otros ingredientes activos.

56. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 55 o 56 para su uso en terapia.

57. La proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 50 o 51 para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema inmune.

58. El uso de la proteína multimérica de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sistema inmune.

59. El uso de acuerdo con la reivindicación 57 o 58, en donde el trastorno inmunológico se selecciona de trombocitopenia inmune, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Kawasaki, y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

60. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación 1-47, que comprende una o más mutaciones que modulan liberación de citoquina.

61. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación 1-47, que comprende una o más mutaciones que modulan unión a C1q.

62. La proteína multimérica de fusión de cualquier reivindicación 1-47, que comprende una o más mutaciones que modulan activación plaquetaria.

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

22392

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

UCB BIOPHARMA SPRL

domiciliado (s) 60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels,
en/of Belgium

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta

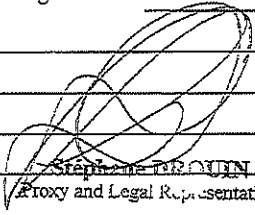
Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed.

autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/ Given and signed this
En/in _____
Por/by _____
Firma/Signature _____

Stéphane BROUIN
Proxy and Legal Representative

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Asunto : Solicitud de patente para: **PROTEÍNAS FC MULTIMÉRICAS**
PCT/EP2015/054687
Solicitante : **UCB BIOPHARMA SPRL.**

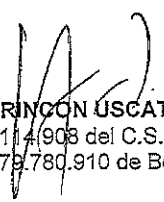
Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por la sociedad **UCB BIOPHARMA SPRL.**, confiero poder a los doctores ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para presentar la solicitud indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


ANDRES RINCÓN USCÁTEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S. de la J
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

AML/NCA/COLO-22392-841-008-“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siskel - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax: (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-303) 675 7748 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protocolón Oficina 382 - Tel: (57-4) 604 4764 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

