

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: Expediente No. NC2016/0005677

**Solicitud de registro de patente de invención denominada
“DIACUERPOS ENLAZADOS COVALENTEMENTE QUE TIENEN
INMUNOREACTIVIDAD CON PD-1 Y LAG-3, Y MÉTODOS DE USO
DE LOS MISMOS”**

Solicitante: MACROGENICS INC.

Luz Helena Adarve, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **MACROGENICS INC.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio **No. 219** que fue notificado el 08 de enero de 2017.

1. Respecto al poder de la solicitud

En el numeral 1 del oficio No. **219**, se presentan las siguientes observaciones sobre el poder de la solicitud:

“Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado”

Sobre esto se indica que adjunto a este memorial se presenta el poder en referencia con su respectiva traducción al castellano.

2. Respecto a la patentabilidad de la solicitud (Art 20 D 486)

En el numeral 2 del oficio No. **219**, se presentan las siguientes objeciones a la patentabilidad de las reivindicaciones:

“El objeto de las reivindicaciones 6, 8 a 11 no es patentable de acuerdo con el art. 20 literal d) D 486, porque, aunque se encabezan como ‘composición’ la

única característica es la cantidad efectiva para tratar una enfermedad asociada con la presencia de un patógeno en un individuo receptor con necesidad del tratamiento”

Sobre esta objeción, se indica que las reivindicaciones 6 a 11 fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

3. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 3 del oficio No. **219**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- *El objeto de la reivindicación 1, 3 y 4 no es claro puesto que menciona “un diacuerpo de Fc bi-específico capaz de unir inmunoespecíficamente al epítipo de PD-1 y a un epítipo de LAG-3”, “se enlazan covalentemente”, “es inmunoespecífico para PD-1 o LAG-3”, “son incapaz de asociarse para formar un Sitio de unión de epítipo capaz (...)”, “se asocian para formar un primer Sitio de Unión de epítipo”, “se asocian para formar un segundo Sitio de Unión de Epítipo”, “en donde dos de los sitios de Unión de Epítipo formados son capaces de unirse inmunoespecíficamente a un epítipo de PD-1 (...)”, “se asocian para formar un Dominio de Fc” que son resultados a alcanzar y no definen el diacuerpo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características estructurales, que contribuyen a la obtención de ese efecto, es decir, la estructura completa del diacuerpo con sus respectivas SEQ ID No.*
- *El objeto de la reivindicación 5 no es claro puesto que menciona “una cantidad efectiva” lo cual no permite distinguir el objeto de la solicitud, además la composición farmacéutica no se encuentra caracterizada por sus componentes ni proporciones. Se sugiere a la solicitante mencionar el diacuerpo específico con las SEQ ID No y el portador farmacéutico de la composición.*
- *El objeto de la reivindicación 7 no es claro puesto que hace referencia a una composición farmacéutica caracterizándola por el tipo de enfermedad para la*

cual es empleada. Se sugiere caracterizar la composición por medio de sus componentes y proporciones.

Con el fin de superar las objeciones presentadas con respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 5 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

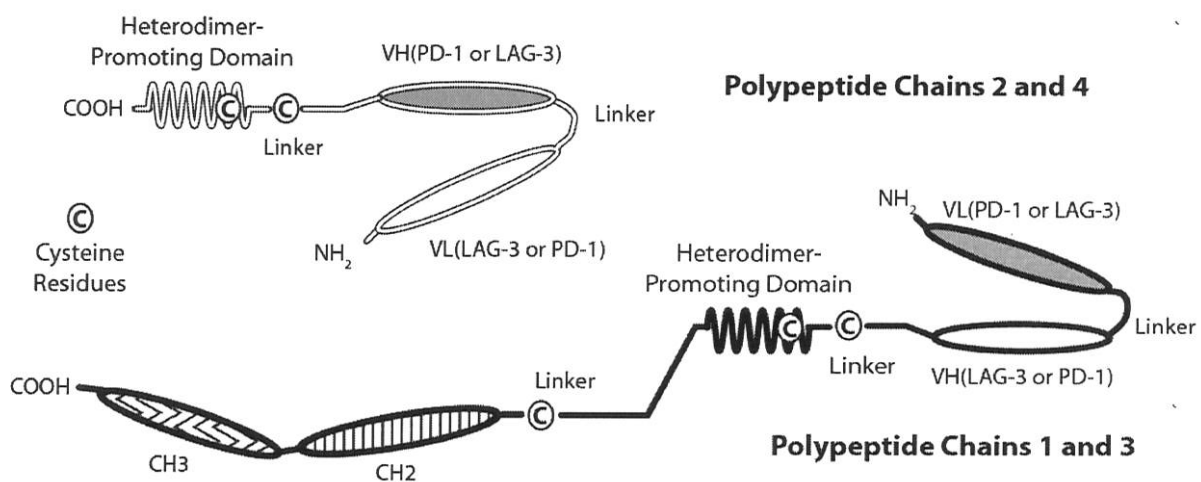
- Con respecto a las objeciones a las reivindicaciones 1, 3 y 4 que según el examinador no son clara porque mencionan resultados a alcanzar, el solicitante amablemente pide que se reconsidere esta objeción debido a que las características estructurales del diacuerpo están claramente expuestas en las reivindicaciones. En particular, la reivindicación 1 describe que el diacuerpo Fc bi-específico comprende cuatro cadenas de polipéptidos, donde la primera cadena de polipéptidos está unida covalentemente o unida a la segunda cadena de polipéptidos, y la tercera cadena de polipéptidos está unida covalentemente a la cuarta cadena de polipéptidos, donde dicha reivindicación 1 define la estructura específica de cada una de las cadenas de polipéptidos. Por su parte los términos objetados son características adicionales que limitan aún más la estructura ya definida por las cadenas de polipéptidos como se explica a continuación.

La primera cadena de polipéptidos y la tercera cadena de polipéptidos poseen cada una un dominio VL de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 o LAG-3 y un dominio VH de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 o PD-1. Cada una de las cadenas primera y tercera de polipéptidos incluye adicionalmente un "*dominio promotor de heterodímeros*" (definido por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, 15, 16 ó 17) y un dominio CH2-CH3. Como se expone en la reivindicación 1, los dominios VL y los dominios VH de la primera y tercera cadenas de polipéptidos no se asocian para formar un sitio de unión capaz de unirse a PD-1 o a LAG-3. La segunda y cuarta cadenas de polipéptidos poseen cada una un dominio VL de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 o LAG-3 y un dominio VH de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 o PD-1. La segunda y cuarta cadenas de polipéptidos también incluyen un "*Dominio Promotor de Heterodimeros*" (definido por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: 16 ó 17). Los dominios VL y los dominios VH de la segunda y cuarta cadenas de polipéptidos no se asocian para formar un sitio de unión capaz de unirse a PD-1 oa LAG-3.

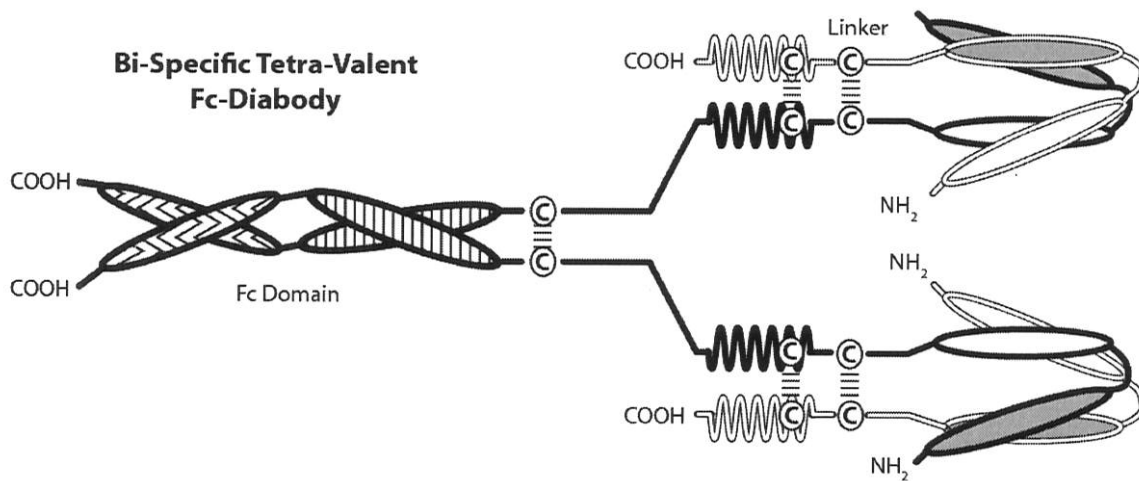
Las estructuras que se describen de la primera y tercera cadena de polipéptidos, y la segunda y cuarta cadena de polipéptidos, se muestran en la Figura 4 de la presente solicitud.

En la figura 4, en su parte superior, se puede observar las cadenas de polipéptidos antes de la asociación de los dominios. Para su rápida referencia la parte superior de la figura 4 se presenta a continuación:



Tal como se describe en las reivindicaciones, el dominio VL de la primera cadena de polipéptidos se asocia con el dominio VH de la segunda cadena de polipéptidos para formar un primer sitio de unión a epítomos. El dominio VH de la primera cadena de polipéptidos se asocia con el dominio VL de la segunda cadena de polipéptidos para formar un segundo sitio de unión a epítomos. El dominio VL de la tercera cadena de polipéptidos se asocia con el dominio VH de la cuarta cadena de polipéptidos para formar un tercer sitio de unión a epítomo. El dominio VH de la tercera cadena de polipéptidos está asociado con el dominio VL de la cuarta cadena de polipéptidos para formar un cuarto sitio de unión al epítomo. Además, los dominios CH2-CH3 de la primera y tercera cadenas de polipéptidos se asocian para formar un dominio Fc.

La estructura del diacuerpo Fc bi-especifico con dominios asociados (como se reivindica en la solicitud y se describió anteriormente) se muestra en la parte inferior de la figura 4 de la presente solicitud, que para su rápida referencia se muestra a continuación:



Como se mostró anteriormente, y tal como se describe en las reivindicaciones de la solicitud, el diacuerpo Fc bi-específico incluye dos sitios de unión a epítomos (formados por la asociación estructural de dominios VL y VH particulares de las cadenas de polipéptidos) que son capaces de unirse inmunoespecíficamente a un epítipo de PD-1 y dos sitios de unión a epítomos que son capaces de unirse inmunoespecíficamente a un epítipo de LAG-3.

Por lo tanto, nótese que las expresiones objetadas de las reivindicaciones describen claramente las características estructurales de la presente invención.

Por otra parte, amablemente se indica que los términos que se objetan deben considerarse claros porque han sido aceptados en patentes ya concedidas por la Oficina Colombiana de Patentes. Por ejemplo, se han permitido expresiones similares en la **solicitud No. 14-211922** cuya patente fue otorgada por la Resolución No. 22118 del 28 de abril de 2016, incluyendo reivindicaciones dirigidas a moléculas de diacuerpo que incluyen dominios que se asocian para formar un dominio de unión de epítipo y que son capaces de unirse a objetivos específicos.

No obstante de lo anterior, la reivindicación 1 ha sido enmendada para que sea aún más clara donde se especifica que la *“primera y segunda cadenas de polipéptidos tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14 o SEQ ID NO:16 y la otra de dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17”*. Dicha modificación encuentra su sustentó en los párrafos [0092] y [0093] de la descripción.

- Sobre la objeción a la reivindicación 5 que según el examinador no es clara puesto que menciona *“una cantidad efectiva”* lo cual no permite distinguir el objeto de la

solicitud, amablemente se indica que dicha expresión fue modificada ahora siendo "*una cantidad terapéuticamente efectiva*", donde dicha modificación se sustenta en el párrafo [0010] de la descripción.

Esta expresión es clara debido a que una dosificación con una "*cantidad terapéuticamente eficaz*" de un agente es determinada rutinariamente por los expertos en la técnica y depende de varias consideraciones, incluyendo por ejemplo características del sujeto (por ejemplo, peso corporal, edad, etc.), la vía de administración y el régimen de administración, como se indica en los párrafos [00138] a [00142] de la descripción de la solicitud. Además, un vehículo farmacéuticamente aceptable se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el agente, como se describe en el párrafo [0084] de la descripción de la solicitud y que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Por otra parte, amablemente se indica que el término que se objeta debe considerarse claro porque ha sido aceptado en patentes concedidas por la Oficina Colombiana de Patentes. Por ejemplo, se han permitido expresiones similares en la **solicitud No. 12-170684** cuya patente fue otorgada bajo por la Resolución No. 50371 del 18 de agosto de 2015.

- Sobre la objeción a la antigua reivindicación 7, se indica que esta reivindicación fue eliminada.

4. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del Examinador.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 5 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud con

respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de forma, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

5. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.
- Poder con su respectiva traducción.

Petición

Solicito al Despacho que proceda a emitir un segundo examen de forma sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, en el evento en que el Examinador considere que pese a las modificaciones presentadas, aún persisten las objeciones planteadas.

Atentamente,



LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ.

C.C 41.575.435 de Bogotá.

T.P. 14.884 C.S.J.

FJG

P-891

REIVINDICACIONES (Con marcas de corrección)

1. Un diacuerpo de Fc bi-específico ~~capaz de unir~~
~~inmunoespecíficamente al epítipo de PD-1 y a un epítipo de LAG-3~~, en
donde ~~el dicho~~ diacuerpo comprende cuatro cadenas de polipéptidos,
cada una teniendo un amino término y un carboxi término, y
caracterizado porque:

- (A) ~~la dichas~~ primera y segunda cadenas de polipéptidos se enlazan
covalentemente entre sí, ~~dichas~~ ~~la segundaprimer~~a y tercera
cadenas de polipéptidos se enlazan covalentemente entre sí, y
~~la dichas~~ tercera y cuarta cadenas de polipéptidos se enlazan
covalentemente entre sí;
- (B) ~~la dichas~~ primera y tercera cadenas de polipéptidos de ~~dicho~~
diacuerpo cada una comprende, en la dirección N-terminal a C-
terminal, un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo
que es inmunoespecífico para PD-1 o LAG-3, un Dominio Variable
de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmunoespecífico para
LAG- 3 o PD-1, un Dominio de Promoción de Heterodímero y un
Dominio de CH2-CH3, en donde ~~los dichos~~ Dominios Variables de
Cadena Ligera y ~~los dichos~~ Dominios Variables de Cadena Pesada
~~son incapaz de asociarse de dichas primera y tercera cadenas~~
~~de polipéptidos no se asocian~~ para formar un Sitio de Unión de
Epítipo capaz de unir un epítipo de PD-1 o un epítipo de LAG-
3; y
- (C) ~~la dicha~~ segunda y ~~la dicha~~ cuarta cadena de polipéptidos de
~~dicho~~ diacuerpo cada una comprende, en la dirección N-terminal
a C-terminal, un Dominio Variable de Cadena Ligera de un
anticuerpo que es inmunoespecífico para PD-1 o LAG-3, un
Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es
inmunoespecífico para LAG-3 o PD-1, y un Dominio de Promoción
de Heterodímero, en donde ~~los dichos~~ Dominios Variables de
Cadena Ligera y ~~los dichos~~ Dominios Variables de Cadena Pesada
~~son incapaces de asociarse de dichas segunda y cuarta cadenas~~

de polipéptidos no se asocian para formar un Sitio de Unión de Epítopo capaz de unir un epítopo de PD-1 o un epítopo de LAG-3;

y en donde:

- (I) (1) el dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de la dicha primera cadena de polipéptido es asociado con y el dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de la dicha segunda cadena de polipéptido se asocian para formar un primer Sitio de Unión de Epítopo, y el dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de la dicha primera cadena de polipéptido es asociado con y el dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de la dicha segunda cadena de polipéptido se asocian para formar un segundo Sitio de Unión de Epítopo; y

(2) el dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de la dicha tercera cadena de polipéptido y es asociado con el dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de la dicha cuarta cadena de polipéptido se asocian para formar un tercer Sitio de Unión de Epítopo, y el dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de la dicha tercera cadena de polipéptido y es asociado con dicho el Dominio Variable de Cadena Ligera de la dicha cuarta cadena de polipéptido se asocian para formar un cuarto Sitio de Unión de Epítopo;

en donde dos de los dichos Sitios de Unión de Epítopo formados son capaces de unirse inmuno específicamente a un epítopo de PD-1 y dos de los dichos Sitios de Unión de Epítopo formados son capaces de unirse inmuno específicamente a un epítopo de LAG-3;

- II. los dichos Dominios de Promoción de Heterodímeros de la dichas primera y tercera segunda cadenas de polipéptidos difieren, y donde una de dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos cada una tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14 o seleccionada del grupo que consiste de: SEQ ID NO:16 y la otra

de dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15 o SEQ ID NO:17; y

III. ~~los dicho~~ Dominios de CH2-CH3 de ~~dicha~~ la primera cadena de polipéptidos es asociada con dicho Dominio CH2-CH3 de dicha y tercera cadenas de polipéptidos ~~se asocian~~ para formar un Domino de Fc.

2. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque ~~los dichos~~ Dominios de CH2-CH3 de ~~la dichas~~ primera y tercera cadenas de polipéptidos cada una tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:24**.

3. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque ~~el dicho~~ Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:11**, y en donde ~~el dicho~~ Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:12**.

4. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque ~~el dicho~~ Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:2**, y en donde ~~el dicho~~ Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:3**.

5. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, y un portador farmacéuticamente aceptable.

6. ~~La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la cantidad efectiva del dia cuerpo de Fe bi-específico es una cantidad efectiva para tratar cáncer en un individuo receptor en necesidad de tal tratamiento.~~

7. ~~La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el cáncer es un cáncer de glándula adrenal, un cáncer asociado con SIDA, un sarcoma de parte suave alveolar, un tumor astrocítico, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, un cáncer de cerebro y médula espinal, un tumor cerebral metastásico, un cáncer de mama, un tumor de cuerpo carotidio, un cáncer cervical, un condrosarcoma, un cordoma, un carcinoma cromóforo de células renales, un carcinoma de células transparentes, un cáncer de colon, un cáncer colorectal, un histiocitoma fibroso benigno cutáneo, un tumor desmoplástico de células pequeñas y redondas, un ependimoma, un tumor de Ewing, un condrosarcoma mixoide extraesquelético, una fibrogénesis imperfecta ossium, una displasia fibrosa del hueso, un cáncer de la vesícula biliar o conducto biliar, cáncer gástrico, una enfermedad gestacional trofoblástica, un tumor de células germinales, un cáncer de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, un tumor de células de islote, un sarcoma de Kaposi, un cáncer de riñón, una leucemia, un tumor de lipoma/lipomatoso benigno, un tumor de liposarcoma/lipomatoso maligno, un cáncer de hígado, un linfoma, un cáncer de pulmón, un meduloblastoma, un melanoma, un meningioma, una neoplasia endocrina múltiple, un mieloma múltiple, un síndrome mielodisplástico, un neuroblastoma, tumores neuroendocrinos, un cáncer de ovario, un cáncer pancreático, un carcinoma papilar de tiroides, un tumor de paratiroides, un cáncer pediátrico, un tumor de la vaina del nervio periférico, un feocromocitoma, un tumor pituitario, un cáncer de próstata, un melanoma uveal posterior, un trastorno hematológico raro, un cáncer metastásico renal, un tumor rabdoide, un~~

~~rabdomiosarcoma, un sarcoma, un cáncer de piel, un sarcoma de tejido blando, un cáncer de células escamosas, un cáncer de estómago, un sarcoma sinovial, un cáncer testicular, un carcinoma tímico, un timoma, un cáncer metastásico de tiroides, o un cáncer uterino.~~

~~8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque la cantidad efectiva del diacuerpo de Fe bi-específico es una cantidad efectiva para tratar una enfermedad asociada con la presencia de un patógeno en un individuo receptor en la necesidad del tratamiento.~~

~~9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el patógeno es una bacteria, un hongo o un virus.~~

~~10. Un método para tratar cáncer caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-7 a un individuo en necesidad del mismo.~~

~~11. Un método para tratar una enfermedad asociada con la presencia de un patógeno que comprende administrar una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-9 a un individuo en necesidad del mismo.~~

REIVINDICACIONES

1. Un diacuerpo de Fc bi-específico, en donde dicho diacuerpo comprende cuatro cadenas de polipéptidos, cada una teniendo un amino término y un carboxi término, y caracterizado porque:

- (A) dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos se enlazan covalentemente entre sí, dichas primera y tercera cadenas de polipéptidos se enlazan covalentemente entre sí, y dichas tercera y cuarta cadenas de polipéptidos se enlazan covalentemente entre sí;
- (B) dichas primera y tercera cadenas de polipéptidos de dicho diacuerpo cada una comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal, un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 o LAG-3, un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 o PD-1, un Dominio de Promoción de Heterodímero y un Dominio de CH2-CH3, en donde dichos Dominios Variables de Cadena Ligera y dichos Dominios Variables de Cadena Pesada de dichas primera y tercera cadenas de polipéptidos no se asocian para formar un Sitio de Unión de Epítipo capaz de unir un epítipo de PD-1 o un epítipo de LAG-3; y
- (C) dicha segunda y dicha cuarta cadena de polipéptidos de dicho diacuerpo cada una comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal, un Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 o LAG-3, un Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 o PD-1, y un Dominio de Promoción de Heterodímero, en donde dichos Dominios Variables de Cadena Ligera y dichos Dominios Variables de Cadena Pesada de dichas segunda y cuarta cadenas de polipéptidos no se asocian para formar un Sitio de Unión de Epítipo capaz de unir un epítipo de PD-1 o un epítipo de LAG-3;

y en donde:

(I) (1) dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha primera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha segunda cadena de polipéptido para formar un primer Sitio de Unión de Epítopo, y dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha primera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha segunda cadena de polipéptido para formar un segundo Sitio de Unión de Epítopo; y

(2) dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha tercera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha cuarta cadena de polipéptido para formar un tercer Sitio de Unión de Epítopo, y dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de dicha tercera cadena de polipéptido es asociado con dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de dicha cuarta cadena de polipéptido para formar un cuarto Sitio de Unión de Epítopo;

en donde dos de dichos Sitios de Unión de Epítopo formados son capaces de unirse inmuno-específicamente a un epítopo de PD-1 y dos de dichos Sitios de Unión de Epítopo formados son capaces de unirse inmuno-específicamente a un epítopo de LAG-3;

II. dichos Dominios de Promoción de Heterodímeros de dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos difieren, donde una de dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos tiene una secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO:14** o **SEQ ID NO:16** y la otra de dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos tiene una secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO:15** o **SEQ ID NO:17**; y

III. dicho Dominio CH2-CH3 de dicha primera cadena de polipéptidos es asociada con dicho Dominio CH2-CH3 de dicha tercera cadena de polipéptidos para formar un Domino de Fc.

2. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizado porque dichos Dominios de CH2-CH3 de dichas primera y tercera cadenas de polipéptidos cada una tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:24**.

3. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:11**, y en donde dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para LAG-3 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:12**.

4. El diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque dicho Dominio Variable de Cadena Pesada de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:2**, y en donde dicho Dominio Variable de Cadena Ligera de un anticuerpo que es inmuno-específico para PD-1 tiene la secuencia de aminoácidos de la **SEQ ID NO:3**.

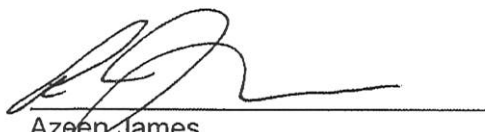
5. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del diacuerpo de Fc bi-específico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, y un portador farmacéuticamente aceptable.

POWER OF ATTORNEY

That Azeen James he/she acts in his/ her capacity of General Counsel, Intellectual Property of **MACROGENICS INC.** a company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Delaware, and domiciled at 9704 Medical Center Drive Rockville, MD 20850, United States of America, as evidenced in the By-laws and Articles of Incorporation, documents which I have examined.

That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to **Dario Cárdenas Navas** and/or **Eduardo Cárdenas Caballero**, and/or **Bernardo P. Cárdenas Martínez** and/or **James Valdiri Reyes** and/or **Luz Helena Adarve Gómez**, and/or **Juanita Acosta Gómez** and/or **Ana María Ruiz Rueda**, registered lawyers of the firm **Dentons Cárdenas & Cárdenas Propiedad Intelectual Lawyers**, domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, Bogotá, D.C. Colombia, to carry before the corresponding Colombian national offices and authorities the proceedings to obtain patent, industrial models and designs and trademark registrations, and health registrations, as well as proceedings of renewals, assignments, change of name or domicile of the owner, waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and appeals; pay all taxes and installments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem appropriate for the defense and protection of the trademarks of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, including resort to litigation; they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby ratified and confirmed, any such act said attorney lawfully do for its benefit, as my own act granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extra judicial attorneys.



Azeen James

Capacity of General Counsel, Intellectual Property, MacroGenics, Inc.

**AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY
AND RESEARCH**