

P-13027

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0002253**

Solicitud de patente a nombre de **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** y **MACROGENICS INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de las sociedades **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** y **MACROGENICS INC.**, domiciliadas en Alemania y Estados Unidos de América, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **3596** notificado por comunicación electrónica el 15 de marzo de 2017 y relacionado con requerimientos formales de la solicitud, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos y modificaciones en respuesta a dichos requerimientos, con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486/00 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite.

1. Poder

En primer lugar, de acuerdo con lo requerido, me permito acompañar con este escrito los poderes conferido por las sociedades solicitantes, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH y MACROGENICS INC., las cuales me facultan para ratificar las actuaciones surtidas en este expediente y representarlas en el presente trámite. De esta forma, me permito informar que la presente solicitud se ajusta a las disposiciones del Artículo 26 de la Decisión 486/00.

2. Título de la solicitud

Adicionalmente, tomando en consideración lo expuesto por el examinador en el oficio arriba mencionado con relación al título de la presente solicitud, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar el siguiente nuevo título:

«COMPUESTO DIRIGIDO A IL-23A Y TNF-ALFA»

De esta manera, el nuevo título es lo suficientemente claro, breve y descriptivo para referirse a la solicitud en estudio.

3. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Por otro lado, me permito mencionar que es deseo del solicitante presentar junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 30 reivindicaciones y reemplaza al anteriormente presentado, cuyas modificaciones específicas serán detalladas y explicadas en el transcurso del presente documento junto con los argumentos frente a cada objeción formulada por el examinador.

En cuanto a estas modificaciones, de antemano me permito resaltar que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y fueron realizadas con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en el oficio arriba mencionado.

Adicionalmente, con relación al número de reivindicaciones, atentamente me permito decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el originalmente pagado y se refiere, en esencia, al mismo objeto, pero definido con mayor claridad y concisión.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

En este sentido, frente a lo señalado por el examinador en cuanto a que: *«El uso de las reivindicaciones 26 a 29 no es patentable, de acuerdo con el Art. 14, toda vez que se refiere al uso del compuesto en medicina y para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria»*, me permito indicar que las reivindicaciones 26 a 29 anteriormente presentadas fueron eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

5. Excepción de la patentabilidad

Por otra parte, en relación con lo mencionado por el examinador en cuanto a que: *«El objeto de la reivindicación 25 no es patentable de acuerdo con el artículo citado, toda vez que hace referencia a la administración a un sujeto del compuesto o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto para tratar una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria»*, me permito indicar que la reivindicación 25 anteriormente presentada fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

6. Claridad, concisión y soporte del capítulo reivindicatorio

Finalmente, con respecto a las objeciones de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio planteadas por el examinador en el Oficio arriba mencionado, amablemente me permito manifestar que mediante las nuevas reivindicaciones quedan subsanadas dichas objeciones, toda vez que la presente invención se reclama de manera clara, concisa y con pleno soporte en la descripción de la presente solicitud. Así pues, frente cada objeción planteada por el examinador, me permito señalar lo siguiente:

6.1. *«La reivindicación 1 no es clara, porque no define las características técnicas esenciales del compuesto reclamado».*

A este respecto, en primer lugar, me permito resaltar que contrario a lo afirmado por el examinador, las secuencias de aminoácidos específicas para VL1, VL2, VH1 y VH2 sí se encuentran debidamente definidas en la reivindicación 1.

Por otro lado, respetuosamente me permito expresar que no es necesario incluir secuencias de aminoácidos específicas para las regiones bisagra, CH2 y CH3, puesto que sus secuencias pueden variar y una persona normalmente versada en la materia, basándose en la información contenido en la descripción de la presente solicitud, podría fácilmente identificar secuencias adecuadas para las regiones bisagra, CH2 y CH3 que pudiesen ser incorporadas en los compuestos de unión a IL-23A y TNF-alfa reclamados.

En particular, con respecto a las regiones bisagra, CH2 y CH3 que pueden ser potencialmente incorporadas en los compuestos de unión de acuerdo con la presente invención, la memoria descriptiva enseña lo siguiente:

«Las secuencias de aminoácidos de la región bisagra, CH2 y CH3 del compuesto (y opcionalmente de CH1 y CL, si el compuesto contiene dichas regiones) pueden obtenerse a partir de cualquier fuente adecuada, por ejemplo, una región constante de un anticuerpo tal como IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. Las secuencias de aminoácidos de las regiones constantes de cadena pesada y ligera de los anticuerpos se conocen en la técnica, por ejemplo, las que se proporcionan en la base de datos de IMGT (www.imgt.org) o en www.vbase2.org/vbstat.php, las cuales se incorporan a la presente mediante referencia. En algunas modalidades, las secuencias de aminoácidos de CH2 y CH3 se obtienen a partir de una IgG1 o IgG4 (por ejemplo, la SEQ ID NO: 39 o 37). En algunas modalidades la CL comprende la secuencia de aminoácidos de una CL kappa o CL lambda. En algunas modalidades, la región bisagra comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:40).

En algunas modalidades, la CH2 y/o la CH3 del compuesto (y opcionalmente de CH1 y CL, si el compuesto contiene dichas regiones) pueden comprender una o más sustituciones de aminoácidos que difieren de una CH2 o CH3 de tipo salvaje, por ejemplo, una o más sustituciones de aminoácidos en una CH2 o CH3 de IgG1 de tipo salvaje o una o más sustituciones de aminoácidos en una CH2 o CH3 de IgG4 de tipo salvaje (la SEQ ID NO: 39 proporciona una IgG1 de tipo salvaje ilustrativa). Dichas sustituciones son conocidas en la técnica (ver, por ejemplo, US7704497, US7083784, US6821505, US8323962, US6737056 y US7416727).

En algunas modalidades, la CH2 comprende una sustitución de aminoácidos en 234, 235, 252, 254, y/o 256, numeradas de acuerdo con el índice EU de Kabat para un anticuerpo convencional (Kabat et ál. Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services, 1991, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia).

Se entenderá que todas las posiciones de aminoácidos descritas en la presente se refieren a la numeración del índice EU de Kabat para un anticuerpo convencional. En algunas modalidades, la CH2 comprende una sustitución de aminoácidos en la posición 252, 254 y/o 256. En algunas modalidades, el aminoácido en la posición 252 es tirosina, fenilalanina, serina, triptófano o treonina. En algunas modalidades, el aminoácido en la posición 254 es treonina. En algunas modalidades, el aminoácido en la posición 254 es serina, arginina, glutamina, ácido glutámico o ácido aspártico. En algunas modalidades, la CH2 comprende una tirosina en la posición 252, una treonina en la posición 254 y un ácido glutámico en la posición 256 (al que se hace referencia en la presente como un mutante YTE). En algunas modalidades, la CH2 comprende una sustitución de aminoácidos en la posición 234 y/o 235. En algunas modalidades, la CH2 comprende una alanina en la posición 234 y una alanina en la posición 235, a la que también se hace referencia en la presente como un mutante KO. En algunas modalidades, la CH2 comprende una tirosina en la posición 252, una treonina en la posición 254, un ácido glutámico en la posición 256, una alanina en la posición 234 y una alanina en la posición 235 (al que se hace referencia en la presente como un mutante KO-YTE).»

«En algunas modalidades, dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una alanina en la posición 234 y una alanina en la posición 235, numeradas de acuerdo con el índice EU de Kabat para un anticuerpo convencional.

En algunas modalidades, la secuencia de aminoácidos de dicha región bisagra, dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) o dicha región constante de cadena pesada 3 (CH3) se obtiene a partir de IgG1 o IgG4. En algunas modalidades, dicha región bisagra comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:40).»

Basándose en lo anterior, es posible concluir que la reivindicación 1 es lo suficientemente autónoma a pesar de no estar limitadas las secuencias de las regiones bisagra, CH2 y CH3, ya que la selección de las secuencias adecuadas para las regiones bisagra, CH2 y CH3 sería fácilmente realizada por una persona normalmente versada en la materia basándose en la información detallada en la descripción, esperándose que diera lugar a compuestos de unión operativos (IL-23 y TNF-alfa). De esta manera, la reivindicación 1 como está redactada especifica las secuencias variables que son responsables de la unión específica a IL-23A y TNF-alfa. En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

6.2. *«La reivindicación 1 carece de sustento, toda vez que no se evidencia en la descripción el desarrollo de compuestos que comprendan las siguientes características: (...).»*

Frente a lo anterior, amablemente me permito dirigir su atención al hecho de que la memoria descriptiva de la presente solicitud describe en el Ejemplo 1 la estructura de una serie de compuestos de unión a IL-23 y TNF-alfa ejemplares de acuerdo con la invención en estudio (que contienen las secuencias variables de conformidad con las reivindicaciones) y proporciona datos ejemplares que establecen que dichos compuestos son operativos, es decir, que se unen a IL-23 y TNF-alfa de manera específica y con alta afinidad.

En particular, la descripción en la Tabla 2ª (véase abajo) contiene las estructuras de los compuestos de unión ejemplares de acuerdo con la presente invención, es decir, los compuestos A-H.

Tabla 2A

ID del Compuesto	vL de cadena larga	vH de cadena larga	vL de cadena corta	vH de cadena corta	Tipos de enlazador	Isotipo	SEQ ID NO: (1. ^a /2. ^a)
Compuesto A	TNFA(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFA(1) VH (SEQ ID NO: 1)	GS	IgG1K O-YTE	13/14
Compuesto B	TNFA(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFA(1) VH (SEQ ID NO: 1)	VF	IgG1K O-YTE	15/16

Compuesto C	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG1K O-YTE	17/18
Compuesto D	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(1) VH (SEQ ID NO: 1)	TNFa(1) VL (SEQ ID NO: 2)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG1K O-YTE	19/20
Compuesto E	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	GS	IgG1K O-YTE	21/22
Compuesto F	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	VF	IgG1K O-YTE	23/24
Compuesto G	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	GS	IgG1K O-YTE	25/26
Compuesto H	TNFa(2) VL (SEQ ID NO: 4)	IL23A(1) VH (SEQ ID NO: 7)	IL23A(1) VL (SEQ ID NO: 8)	TNFa(2) VH (SEQ ID NO: 3)	VF	IgG1K O-YTE	27/28

Asimismo, la estructura para los compuestos adicionales I a BJ pueden encontrarse en la descripción inmediatamente después de esta Tabla.

Adicionalmente, en el Ejemplo 2 la descripción enseña que cuando 2 compuestos de prueba de acuerdo con la presente invención, es decir, compuestos A y B, fueron sintetizados y analizados por resonancia SPR (a fin de evaluar la unión a TNF-alfa e IL-23) ambos compuestos se unieron específicamente a estos compuestos de citoquina con una afinidad muy alta. Particularmente, como se muestra en la Tabla 3 reproducida abajo, ambos compuestos se unieron a estas citoquinas con una constante de disociación (K_D) en el rango picomolar. Con base en estos resultados, es razonable concluir que los compuestos como son reclamados, es decir, aquellos que comprenden las regiones VL1, VH1, VL2 y VH2 que contienen las secuencias mencionadas y derivados por los mismos métodos usados para obtener los compuestos A y B, también se unirán específicamente a IL-23 y TNF-alfa. Por lo anterior, las reivindicaciones se encuentran adecuadamente soportadas por las enseñanzas del capítulo descriptivo, en contraste a lo afirmado por el examinador.

Tabla 3

ID del Compuesto	KD para TNF-alfa humano (pM)	KD para TNF-alfa de cinomolgos (pM)	KD para IL23 humana (pM)
Compuesto A	2.14	7.71	4.28 ± 2.03
Compuesto E	4.11 ± 0.68	37.1 ± 16.2	7.00 ± 6.92

6.3. *«Las reivindicaciones 19 y 21 no son claras, porque utilizan la expresión "al menos" para referirse al número de enlaces disulfuro entre dos polipéptidos, la cual es imprecisa y no permite distinguir la invención del estado de la técnica».*

En cuanto a la expresión «al menos», me permito indicar que la misma fue eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio en respuesta a esta objeción, mediante la re-redacción de las reivindicaciones 19 y 21 objetadas a fin de referirse a los enlaces disulfuro de una manera precisa.

6.4. *«La reivindicación 23 no es clara, porque menciona que el compuesto "compite con un segundo compuesto para unirse a IL-23A y a TNF-alfa", lo que corresponde a un resultado a alcanzar y no define el compuesto reclamado, 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».*

En relación con lo anterior, me permito destacar que la descripción enseña lo siguiente:

*«En la presente también se contemplan otros compuestos que compiten para unirse a un compuesto tal como se describe en la presente, por ejemplo, un compuesto de prueba que compite con un compuesto tal como se describe en la presente para unirse a TNF-alfa e IL23A. En algunas modalidades, **el compuesto de prueba puede tener al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia con un compuesto tal como se describe en la presente.** La unión competitiva puede determinarse mediante el uso de cualquier ensayo conocido en la técnica, por ejemplo, unión de equilibrio, ELISA, resonancia de plasmones superficiales o espectroscopía.»*

En este sentido, sobre la base de la divulgación anterior y con el fin de atender esta objeción, me permito indicar que la reivindicación 23 objetada fue modificada para especificar que *«dicho primer compuesto posee al menos 90% de identidad de secuencia con el segundo compuesto»*. Basándose en las enseñanzas de esta solicitud, podría esperarse que los primeros compuestos de prueba que posean al menos 90% de identidad de secuencia puedan ser creados, los cuales competirán con los segundos compuestos que tienen las secuencias enumeradas en la reivindicación 23 para unirse a IL-23 y a TNF-alfa.

6.5. *«La reivindicación 30 no es clara, porque no define las características esenciales del ácido nucleico reclamado».*

En conexión con lo anterior, atentamente me permito manifestar que, contrario a lo afirmado por el examinador, no es necesario especificar una SEQ ID NO específica para definir el ácido nucleico reclamado, ya que un experto en la técnica entendería fácilmente qué ácidos nucleicos son abarcados por la reivindicación en cuestión, basándose en las secuencias de aminoácidos indicadas en las reivindicaciones 1 a 22 y en el código genético.

Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

6.6. *«La reivindicación 33 no es clara, porque no caracteriza la célula en términos de una línea celular».*

Con respecto a lo anterior, respetuosamente me permito comentar que una persona normalmente versada en la materia sería consciente de que el ácido nucleico o los vectores reclamados pueden incorporarse en diversos tipos de células eucariotas y procariotas. La reivindicación objetada no requiere ni siquiera que la célula exprese el ácido nucleico mencionado. Por el contrario, la reivindicación sólo requiere que la célula se manipule para contener el vector o el ácido nucleico. Esto podría realizarse fácilmente utilizando cualquier tipo de célula o vector deseado tal como los identificados en la solicitud en estudio. Además, incluso si la expresión del polipéptido codificado por el ácido nucleico mencionado fuera requerida por la reivindicación, es convencional expresar proteínas de anticuerpo en muchos tipos de células, por ejemplo, bacterias, levaduras, células de plantas, insectos y mamíferos.

Por lo tanto, no es necesario restringir la reivindicación a líneas celulares específicas, ya que muchas células, incluyendo las descritas en la memoria descriptiva, podrían ser fácilmente diseñadas para expresar proteínas de unión de acuerdo con la presente invención.

6.7. *«La reivindicación 33 no es clara, porque no caracteriza la célula en términos de una línea celular».*

A este respecto, me permito resaltar que es convencional producir proteínas de anticuerpos utilizando diferentes tipos de sistemas de expresión y células huésped, y purificar anticuerpos por diversos métodos convencionales en la técnica para purificar polipéptidos y, específicamente, anticuerpos. De hecho, la descripción en las páginas 51 a 67 enumera un gran número de sistemas de expresión, células huésped y métodos de purificación bien conocidos útiles para producir anticuerpos.

Por lo tanto, no es razonable exigir la limitación de las reivindicaciones a un sistema de expresión o método de purificación ejemplificado particular.

No obstante, las reivindicaciones 29 y 30 del nuevo capítulo reivindicatorio (que corresponden a las reivindicaciones 34 y 35 anteriormente presentadas) fueron modificadas con el fin de aclarar la definición del método reivindicado. En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

En consecuencia, me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial, que incluye 30 reivindicaciones, cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

7. Anexos

Finalmente, adjunto al presente memorial me permito presentar:

- Nuevo capítulo reivindicatorio que contiene 30 reivindicaciones.
- Documentos de poder.

Así pues, habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio No. 3596 notificado por comunicación electrónica el 15 de marzo de 2017, solicito atentamente sea tomada en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

P-13027

Nuevo capítulo reivindicatorio

Julio 14, 2017

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en el que:

(A) dicho primer polipéptido comprende:

- (i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para una primera proteína diana;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2) específico para una segunda proteína diana; y
- (iii) una región bisagra, una región constante de cadena pesada 2 (CH2) y una región constante de cadena pesada 3 (CH3); y

(B) dicho segundo polipéptido comprende:

- (i) un dominio variable de cadena ligera de la segunda inmunoglobulina (VL2) específico para dicha segunda proteína diana;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de la primera inmunoglobulina (VH1) específico para dicha primera proteína diana;

en el que:

- (i) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha primera proteína diana;
- (ii) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína diana;
- (iii) dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) comprende una tirosina en la posición 252, una treonina en la posición 254 y ácido glutámico en la posición 256, numeradas de acuerdo con el índice EU de Kabat; y
- (iv) dicha primera proteína diana es TNF-alfa y dicha segunda proteína diana es IL-23A o dicha primera proteína diana es IL-23A y dicha segunda proteína diana TNF-alfa,

en el que:

- (i) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:2, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:1, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7; o
- (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4 o 6, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3 o 5, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7; o

-
- (iii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:2 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:1; o
- (iv) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4 o 6 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3 o 5.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en (ii) dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:6, dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:5, dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:7.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en (iv) dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:4, dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:3, dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en (iv) dicho VL2 comprende la SEQ ID NO:6, dicho VH2 comprende la SEQ ID NO:5, dicho VL1 comprende la SEQ ID NO:8 y dicho VH1 comprende la SEQ ID NO:7.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho primer polipéptido comprende además un primer enlazador entre dicho VL1 y dicho VH2 y dicho segundo polipéptido comprende además un segundo enlazador entre dicho VL2 y dicho VH1.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho primer enlazador o dicho segundo enlazador comprende la secuencia de aminoácidos GGGSGGG (SEQ ID NO:9).
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho primer enlazador y dicho segundo enlazador comprenden la secuencia de aminoácidos GGGSGGG (SEQ ID NO:9).
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho primer polipéptido comprende además un dominio de región constante de cadena pesada 1 (CH1) y dicho segundo polipéptido comprende además un dominio de región constante de cadena ligera (CL), en el que dicha CL y dicha CH1 se asocian entre sí mediante un enlace disulfuro para formar un dominio C1.

-
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho primer polipéptido comprende además un tercer enlazador entre dicho VH2 y dicha CH1 y dicho segundo polipéptido comprende además un cuarto enlazador entre dicho VH1 y dicha CL.
 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho tercer enlazador comprende la secuencia de aminoácidos FNRGES (SEQ ID NO:11).
 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho cuarto enlazador comprende la secuencia de aminoácidos VEPKSS (SEQ ID NO:12).
 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho tercer enlazador comprende la secuencia de aminoácidos FNRGES (SEQ ID NO:11) y dicho cuarto enlazador comprende la secuencia de aminoácidos VEPKSS (SEQ ID NO:12).
 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho tercer enlazador o dicho cuarto enlazador comprende la secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:10).
 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho tercer enlazador y dicho cuarto enlazador comprenden la secuencia de aminoácidos LGGGSG (SEQ ID NO:10).
 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha región constante de cadena pesada (CH2) comprende una alanina en las posiciones 234 y una alanina en las posiciones 235, numeradas de acuerdo con el índice EU tal como en Kabat.
 17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la secuencia de aminoácidos de dicha región bisagra, dicha región constante de cadena pesada 2 (CH2) o dicha región constante de cadena pesada 3 (CH3) se obtiene a partir de IgG1 o IgG4.
 18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la región bisagra comprende la secuencia de aminoácidos EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:40).
 19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho compuesto comprende dos de dicho primer polipéptido y dos de dicho segundo polipéptido, en el que la asociación de dichos dos del primer polipéptido comprende un enlace disulfuro.

-
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- (i) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14;
 - (ii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16;
 - (iii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18;
 - (iv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20;
 - (v) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22;
 - (vi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24;
 - (vii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26;
 - (viii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28;
 - (ix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30;
 - (x) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32;
 - (xi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34; o
 - (xii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicho compuesto comprende dos de dicho primer polipéptido y dos de dicho segundo polipéptido, en el que la asociación de dichos dos del primer polipéptido comprende un enlace disulfuro y

la asociación de cada uno de dichos primer polipéptidos a uno de dicho segundo polipéptido comprende un enlace disulfuro.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en el que dicho compuesto comprende dos de dicho primer polipéptido y dos de dicho segundo polipéptido, en el que cada uno de dicho primer polipéptido comprende una CH1, una CH2 y una CH3 y cada uno de dicho segundo polipéptido comprende una CL y en el que la CH2 y la CH3 de uno del primer polipéptido se asocia a la CH2 y la CH3 del otro del primer polipéptido y la CH1 de cada primer polipéptido se asocia a la CL de dicho segundo polipéptido para formar una molécula tetravalente.

23. Un primer compuesto que compite con un segundo compuesto para unirse a IL-23A y a TNF-alfa, en el que dicho primer compuesto comprende un tercer polipéptido y un cuarto polipéptido, en el que dicho primer compuesto posee al menos 90% de identidad de secuencia con el segundo compuesto y:

(A) dicho tercer polipéptido comprende:

- (i) un dominio variable de cadena ligera de una primera inmunoglobulina (VL1) específico para una primera proteína diana;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de una segunda inmunoglobulina (VH2) específico para una segunda proteína diana; y
- (iii) una región bisagra, una región constante de cadena pesada 2 (CH2) y una región constante de cadena pesada 3 (CH3); y

(B) dicho cuarto polipéptido comprende:

- (i) un dominio variable de cadena ligera de la segunda inmunoglobulina (VL2) específico para dicha segunda proteína diana;
- (ii) un dominio variable de cadena pesada de la primera inmunoglobulina (VH1) específico para dicha primera proteína diana;

y en el que

- (i) dichos VL1 y VH1 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha primera proteína diana;
- (ii) dichos VL2 y VH2 se asocian para formar un sitio de unión que se une a dicha segunda proteína diana; y
- (iii) dicha primera proteína diana es TNF-alfa y dicha segunda proteína diana es IL-23A o dicha primera proteína diana es IL-23A y dicha segunda proteína diana TNF-alfa,

y en el que dicho segundo compuesto comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en el que:

- (i) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14;

-
- (ii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16;
 - (iii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18;
 - (iv) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20;
 - (v) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22;
 - (vi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24;
 - (vii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26;
 - (viii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28;
 - (ix) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:30;
 - (x) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:31 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32;
 - (xi) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:33 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34; o
 - (xii) dicho primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35 y dicho segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:36.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

25. Un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

26. Un vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 25.

27. El vector de acuerdo con la reivindicación 26, que comprende además un promotor unido de manera operativa a dicho ácido nucleico.

28. Una célula que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 25 o un vector de acuerdo con la reivindicación 26 o la reivindicación 27.

29. Un método para producir un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 que comprende (i) obtener una célula que comprende un ácido nucleico o vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 28; y (ii) cultivar dicha célula bajo condiciones que resulten en la expresión del polipéptido codificado por dicho ácido nucleico por dicha célula.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, que comprende además aislar y purificar dicho polipéptido de dicha célula o de un cultivo que contenga dicha célula.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned
Dr. Elke SIMON and Dr. Georg FUCHS

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

una compañía organizada y existente de acuerdo con las leyes de Alemania

a company existing under the laws of Germany

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Alemania

and in present execution of its business activity, domiciled at Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Germany

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en nombre del (de la) otorgante le (la) represente ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
 - 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
 - 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
 - 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
 - 5) To register domain names before the competent entity.
 - 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
 - 7) To ratify or not the officious agency.
 - 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.
- This Power of Attorney is only valid for validation of PCT/US2015/048260 in Colombia.**
Granted and signed at Ingelheim am Rhein, Germany on 22 March, 2017

Dado y firmado en

Boehringer Ingelheim International GmbH
ppa. ppa.

a los días de


Dr. Elke SIMON

Dr. Georg FUCHS
Managing Directors

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

MACROGENICS, INC.

MACROGENICS, INC.

una compañía organizada y existente de acuerdo con las leyes de

a company existing under the laws of

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 9640 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, Estados Unidos de América

and in present execution of its business activity, domiciled at 9640 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, United States of America

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en nombre del (de la) otorgante le (la) represente ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

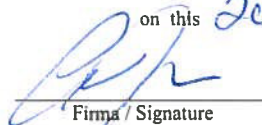
- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

Granted and signed at

a los días de

on this 20 day of March of 2017


Firma / Signature
Azeen James
Associate General Counsel