

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un anticuerpo heterodimérico que comprende:

- a) un dominio de unión a CD3;
- b) un dominio de unión a CD20;
- c) un primer dominio Fc y un segundo dominio Fc;

en donde dicho dominio de unión CD20 comprende un dominio pesado variable (VH) que comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 431 o SEQ ID NO: 422, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 432 o SEQ ID NO: 423, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 433 o SEQ ID NO: 424; y un dominio ligero variable (VL) que comprende una VLCDR1 de SEQ ID NO: 435 o SEQ ID NO: 426, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 436 o SEQ ID NO: 427, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 437 o SEQ ID NO: 428; y

en donde dicho dominio de unión CD3 comprende un VH que comprende una VHCDR1 seleccionada desde las SEQ ID NO: 2, 11, 20, 29, 38 y 47, una VHCDR2 seleccionada desde las SEQ ID NO: 3, 12, 21, 30, 39 y 48, RIRSKYNNYATAYADSVKG y RIRSKANNYATAYADSVKG, una VHCDR3 seleccionada desde las SEQ ID NO: 4, 13, 22, 31, 40 y 49 HGNFGPSYVSWFAY, HGNFGESYVSWFAY, HGNFGQSYVSWFAY, HGNFGDNYVSWFAY, HGNFGDQYVSWFAY, HGNFGASYVSWFDY, HGNFGQSYVSWFDY, HGNFGDEYVSWFDY, HGNFGDNYVSWFDY, HGNFGDPYVSWFDY, HGNFGDQYVSWFDY, y HGNFGASYVSWFAY; y una VL que comprende una VLCDR1 seleccionada desde las SEQ ID NO: 6, 15, 24, 33, 42 y 51, una VLCDR2 seleccionada desde las SEQ ID NO: 7, 16, 25, 34, 43 y 52, y una VLCDR3 seleccionada desde las SEQ ID NO: 8, 17, 26, 35, 44 y 53.

2. Un anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 1 que comprende:

- a) un primer monómero que comprende:
 - i) un primer dominio Fc;
 - ii) un dominio de unión a CD3 como se define en la Reivindicación 1;
- b) un segundo monómero que comprende:
 - i) un dominio pesado variable; y
 - ii) un dominio constante de cadena pesada que comprende un segundo dominio Fc; y

c) una cadena ligera que comprende un dominio ligero variable y un dominio constante ligero variable;

en donde dicho dominio ligero variable y dicho dominio pesado variable se unen a CD20 y se encuentran definidos de acuerdo al dominio de unión a CD20 de la Reivindicación 1.

3. El anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 1 o 2, en donde dicho VH del dominio de unión a CD20 comprende la SEQ ID NO: 421.
4. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho VL del dominio de unión a CD20 comprende la SEQ ID NO: 425.
5. El anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 1 o 2, en donde dicho VL de dominio de unión a CD20 comprende una VLCDR1 de SEQ ID NO: 435, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 436, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 437; y dicho VH de dominio de unión a CD20 comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 431, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 432, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 433.
6. El anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 1, 2 o 5, en donde dicho VH del dominio de unión a CD20 comprende la SEQ ID NO: 430.
7. El anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 1, 2, 5 o 6, en donde dicho VH del dominio de unión a CD20 comprende la SEQ ID NO: 434.
8. El anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 1 o 2 que comprende una secuencia seleccionada de acuerdo a lo siguiente:
 - un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 324, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 323 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 325;
 - un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 327, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 326 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 328;
 - un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 330, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 329 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 331;
 - un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 333, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 332 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 334;
 - un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 336, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 335 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 337;
 - un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 339, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 338 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 340;
 - un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 342, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 341 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 343;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 345, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 344 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 346;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 348, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 347 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 349;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 351, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 350 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 352;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 354, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 353 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 355;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 357, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 356 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 358;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 360, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 359 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 361;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 363, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 362 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 364;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 366, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 365 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 367;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 369, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 368 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 370;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 372, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 371 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 373;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 375, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 374 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 376;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 378, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 377 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 379;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 381, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 380 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 382;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 384, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 383 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 385;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 387, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 386 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 388;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 390, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 389 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 391;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 393, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 392 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 394;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 396, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 395 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 397;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 399, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 398 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 400;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 402, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 401 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 403;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 405, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 404 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 406;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 408, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 407 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 409;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 411, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 410 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 412;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 414, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 413 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 415;

un primer monómero que comprende la SEQ ID NO: 417, un segundo monómero que comprende la SEQ ID NO: 416 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 418;

9. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde el dominio Fc comprende una variante de ablación de acuerdo con la siguiente tabla:

Variante	Variante(s), cont.
G236R	P329K
S239G	A330L

S239K	A330S/P331S
S239Q	I332K
S239R	I332R
V266D	V266D/A327Q
S267K	V266D/P329K
S267R	S267R/A327Q
H268K	S267R/P329K
E269R	G236R/L328R
299R	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K
299K	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K
K322A	E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G
A327G	E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G
A327L	E233P/L234V/L235A/G236del
A327N	S239K/S267K
A327Q	267K/P329K
L328E	
L328R	
P329A	
P329H	

10. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde el primero y segundo dominio Fc comprende una variante pl de acuerdo con la siguiente tabla:

<u>Región constante variante</u>	<u>Sustituciones</u>
pI_ISO(-)	I199T N203D K274Q R355Q N384S K392N V397M Q419E DEL447
pI_(-)_isosteric_A	N208D Q295E N384D Q418E N421D
pI_(-)_isosteric_B	N208D Q295E Q418E N421D
pI_ISO(+RR)	Q196K I199T P217R P228R N276K
pI_ISO(+)	Q196K I199T N276K
pI_(+)_isosteric_A	E269Q E272Q E283Q E357Q
pI_(+)_isosteric_B	E269Q E272Q E283Q
pI_(+)_isosteric_E269Q/E272Q	E269Q E272Q
pI_(+)_isosteric_E269Q/E283Q	E269Q E283Q
pI_(+)_isosteric_E272Q/E283Q	E272Q E283Q
pI_(+)_isosteric_E269Q	E269Q

11. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde el primero y segundo dominio Fc comprende un conjunto de sustituciones de aminoácidos de acuerdo con la siguiente tabla:

Monómero 1	Monómero 2
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G

Monómero 1	Monómero 2
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R

Monómero 1	Monómero 2
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C

12. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde el primero y segundo dominio Fc tienen un conjunto de sustituciones de aminoácidos seleccionado del grupo conformado por: L368D/K370S:S364K; L368D/K370S:S364K/E357L; L368D/K370S:S364K/E357Q; T411E/K360E/Q362E:D401K;

L368E/K370S:S364K; K370S:S364K; L368E/K370S:S364K/E357Q; K370S:S364K/E357Q; L368E/K370S:S364K/E357Q; y K370S:S364K/E357Q.

13. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde dicho primer dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos S364K/E357Q y dicho segundo dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos L368D/K370S.

14. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde dicho segundo dominio Fc comprende las sustituciones de aminoácidos N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D.

15. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde dichos primero y segundo dominio Fc comprenden cada uno las sustituciones de aminoácidos E233P/L234V/L235A/G236del/S267K.

16. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde dicho dominio de unión a CD3 es un scFv anti-CD3 que comprende un enlazador seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 133 a 158.

17. El anticuerpo heterodimérico de la Reivindicación 16, en donde scFv comprende un enlazador (SGKPG)*4.

18. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde dicho dominio de unión a CD3 comprende una VH seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 1, 10, 19, 28, 37, 46, 212, 216, 220, 224, 228, 232, 236, 240, 244, 248, 252, 256, 260, 264, 268, 272, 276, 280, 284, 288, 292, 296, 300, 304, 308 y 312; y una VL seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 5, 14, 23, 32, 41, 50, 213, 217, 221, 225, 229, 233, 237, 241, 245, 249, 253, 257, 261, 265, 269, 273, 277, 281, 285, 289, 293, 297, 301, 305, 309 y 313.

19. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde dicho dominio de unión a CD3 comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 216 y una VL comprende la SEQ ID NO: 217.

20. El anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en donde dicho dominio de unión a CD3 comprende la SEQ ID NO: 215.

21. Un anticuerpo heterodimérico comprende:

- a) un primer monómero que comprende SEQ ID NO: 324;
- b) un segundo monómero que comprende SEQ ID NO: 323; y
- c) una cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 325.

22. Una composición que comprende:
- a) un primer ácido nucleico que codifica dicho primer monómero de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 21;
 - b) un segundo ácido nucleico que codifica dicho segundo monómero de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 21; y
 - c) un tercer ácido nucleico que codifica dicha cadena ligera de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 21.
23. Una composición que comprende:
- a) un primer vector de expresión que comprende dicho primer ácido nucleico de la Reivindicación 22;
 - b) un segundo vector de expresión que comprende dicho segundo ácido nucleico de la Reivindicación 22; y
 - c) un tercer vector de expresión que comprende dicho tercer ácido nucleico de la Reivindicación 22.
24. Una célula que comprende:
- a) un primer ácido nucleico que codifica dicho primer monómero de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 21;
 - b) un segundo ácido nucleico que codifica dicho segundo monómero de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 21; y
 - c) un tercer ácido nucleico que codifica dicha cadena ligera de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 21.
25. Una célula que comprende la composición de la Reivindicación 22 o 23.
26. Una célula que expresa el anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21.
27. Un método para preparar un anticuerpo heterodimérico que comprende cultivar la célula de la Reivindicación 24, 25 o 26 y aislar dicho anticuerpo heterodimérico.
28. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo heterodimérico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0005388

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPOS
HETERODIMÉRICOS QUE SE UNEN A CD3/CD20 Y A ANTÍGENOS
TUMORALES”**

Solicitante: XENCOR INC.

Nuestra Ref.: P2017/000093

RESPUESTA AL OFICIO No 12480, NOTIFICADO EL 17 DE OCTUBRE DE 2018

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la solicitante me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 12 de octubre de 2017 junto con la respuesta a la Oposición interpuesta por LABORATORIOS LEGRAND S.A. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se realizan las siguientes modificaciones:

- se modifica la Reivindicación 2, la cual ahora depende de la Reivindicación 1;
- se corrige un error tipográfico en la Reivindicación 1 con respecto a la secuencia VLCDR3 la cual ahora se selecciona de SEQ ID NO: 8, 17, 26, 35, 44 y 53.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio y en las Figuras cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original, por el contrario, corresponden a una limitación de la materia reclamada.

2. a- La Examinadora señala que el título no corresponde con el objeto de la solicitud porque no refiere el antígeno CD20 al cual están dirigidos los anticuerpos heterodiméricos de la presente solicitud.

b- Al respecto, me permito modificar al título de la presente solicitud teniendo en cuenta las amables sugerencias de la Examinadora por:

“ANTICUERPOS HETERODIMÉRICOS QUE SE UNEN A CD3/CD20 Y A
ANTÍGENOS TUMORALES”

3. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio carece de claridad y concisión por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 1 y 2 se refieren a un anticuerpo heterodimérico biespecífico de unión a CD3 y CD20 mediante opciones para cada uno de sus doce CDR's de unión a los antígenos que comprenden hasta 18 posibles secuencias de cuyas combinaciones resulta una innumerable cantidad de estructuras que no han sido exploradas en la solicitud;
- la Reivindicación 2 se refiere a un anticuerpo heterodimérico biespecífico que comprende dos dominios de unión, sin definir estructuralmente el dominio de unión a CD3;
- las Reivindicaciones 3, 8, 19 y 21 se refieren al anticuerpo de las reivindicaciones independientes, sin embargo comprenden regiones variables o dominios scFv que no contienen ninguna de las opciones mencionadas en la Reivindicación 1 para el CDR3 del primer monómero o para el CDR1 de la región VH diferentes CDR's y por lo tanto no pueden considerarse dentro de enmarcado en las reivindicaciones independientes;
- las Reivindicaciones 13 a 15, 20, 22 y 23 se refieren a elementos de la descripción mediante las referencias “Figura 31”, “Figura 30”, “Figura 29”, “Figura 33” o “Figuras 2-7 y 67 a 68”;
- las Reivindicaciones 12 a 19 se refieren a múltiples combinaciones de mutaciones en los dominios Fc del anticuerpo reivindicado para todas las cuales no existe evidencia de su inclusión en el contexto de las secuencias del anticuerpo reclamado por la solicitante.

Adicionalmente, la Examinadora señala que el Capítulo Descriptivo no define la invención de manera suficientemente completa para que una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla porque los resultados de la actividad biológica están relacionados con los anticuerpos anti-CD3/CD38 de las Figuras

39-43, y las Figuras se refieren a los anticuerpos anti-TTA/CD3, que no están relacionados con los anticuerpos anti-CD3 / CD20.

b- i) En primer lugar me permito llamar la atención sobre las modificaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal como se explicaron en el primer punto del presente memorial. En particular, el error tipográfico en la antigua Reivindicación 1 en el cual las secuencias VLCDR3 reivindicadas y que correspondían a la SEQ ID NO: 6, 17, 26, 35, 44 y 53 fue corregido por la secuencia apropiada para VLCDR3 la cual es la secuencia SEQ ID NO: 8, 17, 26, 35, 44 y 53 modificada para definir estructuralmente el anticuerpo heterodimérico de la invención incluyendo los CDR de los dominios de unión CD3 y CD20.

ii) Sin embargo y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a, por ejemplo, la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

De esta manera, es importante resaltar que el objetivo de las reivindicaciones no es limitar su alcance mediante la inclusión de características no esenciales, tales como las secuencias particulares del primer y segundo dominio Fc, ya que las características esenciales (es decir, los dominios de unión CD3 y CD20), que distinguen la invención de arte previo y proveen una solución al problema técnico planteado se encuentran estructuralmente definidas en la Reivindicación 1. De hecho, la Reivindicación 2 especifica además la configuración estructural del anticuerpo heterodimérico mediante la definición de (a) un primer monómero, (b) un segundo monómero y (c) una cadena ligera que comprende un dominio variable de cadena ligera y un dominio constante de cadena ligera, en donde el dominio de unión CD3, tal como se define en la Reivindicación 1, se encuentra en el primer monómero y los dominios de unión pesado y ligero CD20, tal y como son definidos en la Reivindicación 1, se encuentran incluidos en el dominio variable pesado del segundo monómero y el dominio variable ligero de la cadena ligera.

Así, me permito respetuosamente diferir de las observaciones de la Examinadora con respecto al alcance y sustento de las Reivindicaciones 1, 2 y 12 a 19, puesto que en las Figuras 108 a 117 (leyendas en las páginas 22 a 24 del Capítulo Descriptivo) es claro que se probaron diferentes anticuerpos específicos anti-CD3/CD20 redirigidos a probar la citotoxicidad de células T y la producción de IL-6. En consecuencia, los anticuerpos anti-CD3/CD20 están completamente sustentados en el Capítulo Descriptivo en relación a su estructura y efecto técnico.

Además, debido a que las CDR y Fcs que definen los anticuerpos reivindicados en la presente invención tienen solo sustituciones puntuales, es decir, están relacionadas estructuralmente, eliminar algunas de las posibles CDRs anti-CD3 o anti-CD20, o las sustituciones de Fc de las reivindicaciones limitaría injustamente el alcance de protección al que tiene derecho el inventor porque todos forman parte del mismo concepto estructural y funcional de la invención (anticuerpos biespecíficos anti-CD3 / CD20).

iii) Con respecto a la relación de dependencia de la Reivindicación 2, me permito nuevamente señalar las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde la Reivindicación 2 ahora es dependiente de la Reivindicación 1 y en donde además, el dominio de unión a CD3 reivindicado también se define de acuerdo a la Reivindicación 1. De esta manera, una persona medianamente versada en la materia comprendería sin dificultad que el alcance reclamado en la Reivindicación 2 no corresponde a cualquier heterodrímero, sino específicamente a una modalidad particular de la Reivindicación 1.

iv) En conexión con las Reivindicaciones 3, 8, 19 y 21, me permito aclarar que estas no están relacionadas con dominios scFv, sino que en realidad corresponden a limitaciones de los anticuerpos que tienen la estructura definida en las Reivindicaciones 1 y 2. De hecho, si estas reivindicaciones reclamaran dominios scFv, también estarían bajo el alcance de la Reivindicación 1, puesto que uno de los dominios de enlace podría ser un dominio scFv tal y como se muestra en la Figura 1 del Capítulo Descriptivo.

v) Con respecto a las Reivindicaciones 13 a 15, 20, 22 y 23 es necesario aclarar que todas estas modalidades encuentran sustento a lo largo del Capítulo Descriptivo. En particular, las Reivindicaciones 13 a 15 están definidas usando el lenguaje de mutaciones común, el cual es conocido por cualquier persona medianamente versada en la materia. En adición, las Reivindicaciones 20, 22 y 23 reivindican modalidades particulares del heterodrímero reivindicado utilizando numeración de secuencia todas estas descritas en el Capítulo Reivindicatorio. Similarmente, las Reivindicaciones 12 a 19 reivindican

modalidades particulares, algunas de ellas definiendo mutaciones y otras, secuencias particulares con la estructura de los heterodímeros.

vi) Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes US2014/0288275 (D1) and US2014/0161790 (D2).

La Examinadora considera que D1 es el arte previo más cercano porque describe un anticuerpo heterodimérico dirigido a CD3 y CD20. La Examinadora señala que las CDR anti-CD3 del scFv descrito en D1 son idénticas a las CDR anti-CDR3 de la presente invención. La diferencia entre el anticuerpo reclamado y el anticuerpo divulgado en D1 es el dominio de unión a CD20 (VH) que comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 431 o SEQ ID NO: 422, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 432 o SEQ ID NO: 423, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 433 o SEQ ID NO: 424; y un dominio ligero variable (VL) que comprende una VLCDR1 de SEQ ID NO: 435 o SEQ ID NO: 426, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 436 o SEQ ID NO: 427, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 437 o SEQ ID NO: 428. Sin embargo, no hay ningún efecto técnico asociado a esta diferencia y el Capítulo Descriptivo no revela ningún resultado relacionado con los anticuerpos biespecíficos anti-CD3/CD20.

En consecuencia, el problema técnico que pretende resolver esta invención correspondería a *“¿cómo modificar el anticuerpo heterodimérico conocido en D1 para obtener un anticuerpo heterodimérico alternativo?”*

No obstante, D2 divulga un anticuerpo anti-CD20 que comprende CDR de las Figuras 3 y 4, idénticas a las CDR del anticuerpo anti-CD20 reivindicado. Además, D2 enseña que los anticuerpos pueden modificarse para diseñar diferentes estructuras, como los anticuerpos biespecíficos (Par. 0062). Además, D1 menciona que el anticuerpo anti-CD3 podría tener otro antígeno como el CD20 como segundo blanco de unión. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada por estos documentos para usar los CDR anti-CD20 de D2 en el anticuerpo anti-CD3/CD20 de D1, para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Además, la Reivindicaciones 2 a 28 no mencionan alguna característica que junto con las características de la Reivindicación 1 aporten al nivel inventivo al anticuerpo reivindicado. Por lo cual, la materia reivindicada se considera obvia.

b- i) En respuesta a las objeciones de la Examinadora, en primer lugar, me permito señalar que la presente invención se encuentra dirigida a un anticuerpo heterodimérico anti CD3/CD20 útil para el tratamiento del cáncer que comprende: a) un dominio de unión a CD3; b) un dominio de unión a CD20; c) un primer dominio Fc y un segundo dominio Fc; en donde dicho dominio de unión a CD20 comprende un dominio pesado variable (VH) que comprende una VHCDR1 de SEQ ID NO: 431 o SEQ ID NO: 422, una VHCDR2 de SEQ ID NO: 432 o SEQ ID NO: 423, y una VHCDR3 de SEQ ID NO: 433 o SEQ ID NO: 424; y un dominio ligero variable (VL) que comprende una VLCDR1 de SEQ ID NO: 435 o SEQ ID NO: 426, una VLCDR2 de SEQ ID NO: 436 o SEQ ID NO: 427, y una VLCDR3 de SEQ ID NO: 437 o SEQ ID NO: 428; y en donde dicho dominio de unión a CD3 comprende un VH que comprende una VHCDR1 seleccionada desde las SEQ ID NO: 2, 11, 20, 29, 38 y 47, una VHCDR2 seleccionada desde las SEQ ID NO: 3, 12, 21, 30, 39 y 48, RIRSKYNNYATAYADSVKG y RIRSKANNYATAYADSVKG, una VHCDR3 seleccionada desde las SEQ ID NO: 4, 13, 22, 31, 40 y 49 HGNFGPSYVSWFAY, HGNFGESYVSWFAY, HGNFGQSYVSWFAY, HGNFGDNYVSWFAY, HGNFGDQYVSWFAY, HGNFGASYVSWFDY, HGNFGQSYVSWFDY, HGNFGDEYVSWFDY, HGNFGDNYVSWFDY, HGNFGDPYVSWFDY, HGNFGDQYVSWFDY, y HGNFGASYVSWFAY; y una VL que comprende una VLCDR1 seleccionada desde las SEQ ID NO: 6, 15, 24, 33, 42 y 51, una VLCDR2 seleccionada desde las SEQ ID NO: 7, 16, 25, 34, 43 y 52, y una VLCDR3 seleccionada desde las SEQ ID NO: 8, 17, 26, 35, 44 y 53.

Adicionalmente, me permito resaltar los resultados presentados en las Figuras 108 a 117, en donde se evidencia la afinidad de los anticuerpos reivindicados así como su actividad antitumoral y baja inducción de IL-6. Por ejemplo, en la Figura 113 se demuestra la eficacia de la secuencia de las Figuras 87 (XENP13677), 88 (XENP14388) y 90 (XENP14390) para la reducción del porcentaje CD19+ en células Jeko resultante de la introducción de la secuencia aplicable. La Figura 114 demuestra la eficacia de las secuencias de las Figuras 87 (XENP13677), 88 (XENP14388) y 90 (XENP14390) para el incremento del porcentaje de IL-6 resultante de la introducción de la secuencia aplicable. Finalmente, las Figuras 116B y 117 demuestran la eficacia de las secuencias de las Figuras 88 (secuencia XENP14388) y 90 (secuencia XENP14390) a bajas concentraciones cuando se contrastan con secuencias alternativas.

Estos resultados experimentales discutidos para todas las modalidades de la invención reclamada demuestran los resultados positivos inesperados respecto al arte previo. Como tal, la Reivindicación 1 de la presente solicitud proporciona un efectivo avance de la técnica en una estrecha reivindicación cuyo alcance esta por fuera del arte previo así como el resto de las reivindicaciones dependientes reclamadas.

ii) A su vez, respecto a los anticuerpos anti CD3 divulgados en D1 solo se menciona que éstos podrían ser modificados para tener un blanco adicional a partir de una lista de más de cien proteínas diferentes estructural y funcionalmente [párrafo 0187]. En consecuencia, no hay ninguna enseñanza o sugerencia particular e inequívoca en D1 que induzca a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar específicamente un anticuerpo biespecífico anti-CD3/CD20 teniendo en cuenta que 1) ningún antígeno en particular se destaca en dicha lista, y, 2) no se divulgan CDR que puedan conferir dicha especificidad adicional.

Por otro lado, si bien es cierto que D2 divulga un anticuerpo anti CD-20, no se hace mención alguna sobre la posibilidad de modificar dicho anticuerpo para conferirle especificidad anti-CD3. Particularmente, D2 divulga composiciones de inmunoglobulina con larga vida media *in vivo*. Las composiciones de inmunoglobulinas de la presente invención comprenden variantes Fc de un polipéptido que incluye al menos una modificación en la región Fc del polipéptido (párrafo 0007). En particular los anticuerpos divulgados en D2 especificidad para antígenos seleccionados del grupo VEGF, TNF, Her2, EGFR, NGF, CD20, IgE, RSV, IL-6R, B7.1 (CD80) y B7.2 (CD86) (párrafo 0011).

Por lo tanto, contrario a la observación de la Examinadora, el arte previo citado no contiene elementos que motiven a una persona medianamente versada en la materia a sintetizar un anticuerpo biespecífico anti-CD3/CD20 con la estructura particular definida en el Capítulo Reivindicatorio de la presente invención.

iii) Por lo tanto, y a la luz de que las enseñanzas de D1 y D2 difieren de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado de la presente invención, vale la pena señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos¹. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química [biotecnología] tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**².

De manera similar, la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC) establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la*

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

² Ibídem, Sección 10.8.1.

solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema³ (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que los anticuerpos reclamados en la presente solicitud, o los efectos sorprendentes que se revelan, no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo citado por la Examinadora.

Adicionalmente, es importante destacar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que los anticuerpos aquí reclamados ahora existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar" en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema. De hecho, no puede olvidarse que el análisis patentabilidad establecido en el Manual Andino de Patentes, implica que: *"...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, ...se debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención"*⁴ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En este caso, el análisis del nivel inventivo no debe basarse solo en si una persona medianamente versada en la materia podría obtener los heterodímeros reivindicados, sino más bien en si dicho experto obtendría de forma clara e inequívoca los heterodímeros citados con todas las características esenciales mencionadas en la Reivindicación 1 motivado por D1 y D2. En particular, la opción de obtener un anticuerpo biespecífico en cada documento es una mera posibilidad, no especialmente desarrollada o incluso con sugerencias particulares que conducirían al experto en la materia al segundo documento.

La única razón por la que la Examinadora ha citado D1 y D2 es porque está usando un enfoque retrospectivo. La Examinadora pasa por alto la falta de sugerencias o enseñanzas en ambos documentos que de hecho motivarían a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar particularmente un heterodímero como el de la presente invención. Además, nada en dichos documentos habría proporcionado a dicha persona una evidencia razonable que lo conduzca a predecir que tal heterodímero efectivamente existirá y funcionará tal como se demuestra en el Capítulo Reivindicatorio.

³ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.2

⁴ Íbidem

Considerando lo anterior, es imposible para la persona medianamente versada en la materia técnica predecir, sin acudir a experimentación adicional exhaustiva, que podría existir un anticuerpo biespecífico anti-CD3/CD20 con la estructura particular definida en el Capítulo Reivindicatorio de la presente invención en particular partiendo de las enseñanzas de D1.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, el nivel inventivo de una patente debería reconocerse cuando la materia reclamada no se deriva de manera obvia del arte previo. En el presente caso, es claro que las características estructurales de la materia reclamada en la presente solicitud no se derivan de manera obvia de las enseñanzas de D1-D3, por lo que su nivel inventivo debe ser reconocido.

5. Así las cosas, considero que las observaciones presentadas por la Examinadora han sido superadas y por consiguiente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por 18 reivindicaciones adicionales;
- Recibo de pago por examen adicional.