

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T capaz de unirse específicamente a CD3 y FolR1 que comprende
 - (i) un primer resto de unión a antígeno que es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a CD3, y que comprende la CDR1 de cadena pesada de SEC ID N°: 37, la CDR2 de cadena pesada de SEC ID N°: 38, la CDR3 de cadena pesada de SEC ID N°: 39, la CDR1 de cadena ligera de SEC ID N°: 32, la CDR2 de cadena ligera de SEC ID N°: 33, y la CDR3 de la cadena ligera de SEC ID N°: 34;
 - (ii) un segundo resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al receptor 1 de folato (FolR1) que comprende los aminoácidos 25 a 234 de FolR1 humano (SEC ID N°: 227),
 en donde el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1 comprende la CDR1 de cadena pesada de SEC ID N°: 8, la CDR2 de cadena pesada de SEC ID N°: 56, la CDR3 de cadena pesada de SEC ID N°: 57, la CDR1 de cadena ligera de SEC ID N°: 59, la cadena ligera CDR2 de SEC ID N°: 60, y la cadena ligera CDR3 de SEC ID N°: 65,
 en donde la molécula de unión al antígeno biespecífico que activa las células T se une a un FolR1 humano y un FolR1 de mono cinomolgus y no a un FolR1 murino.
2. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 1, que además comprende
 - (iii) un tercer resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1 que comprende los aminoácidos 25 a 234 de FolR1 humano (SEC ID N°: 227),
 en donde el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a FolR1 comprende la CDR1 de cadena pesada de SEC ID N°: 8, la CDR2 de cadena pesada de SEC ID N°: 56, la CDR3 de cadena pesada de SEC ID N°: 57, la CDR1 de cadena ligera de SEC ID N°: 59, la cadena ligera CDR2 de SEC ID N°: 60, y la cadena ligera CDR3 de SEC ID N°: 65.

3. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que al menos uno del segundo y tercer resto de unión a antígeno es una molécula Fab.
4. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende
 - (iv) un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaces de asociarse de manera estable.
5. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 4, en la que el primer resto de unión a antígeno y el segundo resto de unión a antígeno están conectados cada uno en el extremo C-terminal de la cadena pesada de Fab al extremo N-terminal de la primera o la segunda subunidad del dominio Fc.
6. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de las reivindicaciones 4 o 5, en la que un tercer resto de unión a antígeno está conectado en el extremo C-terminal de la cadena pesada de Fab al extremo N-terminal de la cadena pesada de Fab del primer resto de unión a antígeno, opcionalmente a través de un enlazador peptídico.
7. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente al FolR1 comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 55 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 64.
8. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 7, en la que el primer resto de unión a antígeno es una molécula Fab sobrecruzada en la que bien las regiones variables o las constantes de la cadena ligera de Fab y de la cadena pesada de Fab están intercambiadas.
9. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende

- (i) un primer resto de unión a antígeno que es una molécula Fab cruzada capaz de unirse específicamente a CD3 que comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 36 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 31;
 - (ii) un segundo resto de unión a antígeno que es una molécula Fab capaz de unirse específicamente al Receptor 1 de Folato (FolR1) que comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 55 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 64;
 - (iii) un tercer resto de unión a antígeno que es una molécula Fab capaz de unirse específicamente al Receptor 1 de Folato (FolR1) que comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 55 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 64; y
 - (iv) un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaces de una asociación estable.
- 10.** La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende no más de un resto de unión a antígeno capaz de unirse específicamente a CD3.
- 11.** La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en la que el primer y el segundo resto de unión a antígeno y el dominio Fc son parte de una molécula de inmunoglobulina.
- 12.** La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 11, en la que el dominio Fc es una inmunoglobulina de clase IgG, específicamente un dominio Fc de IgG₁ o IgG₄.
- 13.** La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, en la que el dominio Fc es un dominio Fc humano.

14. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13, en la que el dominio Fc comprende al menos una sustitución de aminoácidos que reduce la unión a un receptor de Fc y/o la función efectora, en comparación con un dominio Fc de IgG₁ nativo, en la que cada subunidad del dominio Fc comprende tres sustituciones de aminoácidos que reducen la unión a un receptor de Fc activador y/o la función efectora, siendo dichas sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración de Kabat).
15. La molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de la reivindicación 14, en la que el receptor de Fc es un receptor de Fcγ.
16. Una molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T capaz de unirse específicamente a CD13 y FolR1, en la que la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T comprende una primera, una segunda, una tercera, una cuarta y una quinta cadena polipeptídica que forma un primer, un segundo y un tercer resto de unión a antígeno, en la que el primer resto de unión a antígeno es capaz de unirse a CD3 y el segundo y el tercer resto de unión a antígeno son cada uno capaces de unirse al receptor 1 de folato (FolR1) en donde la molécula de unión al antígeno biespecífica activadora de células T se une a un FolR1 humano y un FolR1 de mono cinomolgus y no a un FolR1 murino, y, en donde a) la primera y la segunda cadena polipeptídica comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 258; b) la tercera cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 259; c) la cuarta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 257; y d) la quinta cadena polipeptídica comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 260.
17. Un polinucleótido aislado que codifica una molécula de unión a antígeno que comprende la secuencia nucleotídica de SEC ID N°: 270.
18. Un polinucleótido aislado que codifica una molécula de unión a antígeno que comprende la secuencia nucleotídica de SEC ID N°: 271.
19. Un polinucleótido aislado que codifica una molécula de unión a antígeno que comprende la secuencia nucleotídica de SEC ID N°: 273.

- 20.** Un vector, particularmente un vector de expresión, que comprende al polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19.
- 21.** Una célula hospedadora que comprende el polinucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 o el vector de la reivindicación 20, en donde la célula hospedadora es una célula de ovario de hámster chino (CHO), una célula de riñón embrionario humano (HEK) o una célula linfoide (célula Y0, célula NS0 o célula Sp20).
- 22.** Un método para producir la molécula de unión a antígeno biespecífico activadora de células T capaz de unirse específicamente a CD3 y a un antígeno de célula diana, que comprende las etapas de a) cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 21 en condiciones adecuadas para la expresión de la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T y b) recuperar la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T.
- 23.** Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno biespecífica activadora de células T de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "MOLECULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO BIESPECÍFICAS ACTIVADORAS DE CÉLULAS T QUE SE UNEN A CD3 Y AL RECEPTOR 1 DE FOLATO (FOLR1)".-Clase C07K 16/28.-Expediente número NC2017/0003048.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 11 de diciembre de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **14980** en relación con las excepciones de patentabilidad, la claridad y la novedad de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

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

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ Se eliminaron las **reivindicaciones 19 y 25** actualmente presentadas.

- ✓ El orden de numeración y dependencia de **las reivindicaciones 20 a 24** se ha reajustado de tal manera que en el capítulo reivindicatorio modificado corresponden a **las reivindicaciones 19 a 23**.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **23 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a las moléculas de unión a antígeno biespecíficas activadoras de células T que se unen a CD3 y al receptor 1 de folato (FOLR1) objeto de la presente solicitud, y cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4. **EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD.**

Con respecto a las excepciones de patentabilidad en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, la Examinadora afirma que:

"El objeto de la reivindicación 25 no es patentable de acuerdo con el artículo citado, toda vez que reclama un método para inducir la lisis de una célula diana FolR1+ que comprende poner en contacto una célula diana con la molécula de unión biespecífica, sin especificar si dicho método se realiza in vivo o in vitro, por lo cual el alcance de la reivindicación comprende un método de tratamiento."

Frente a la anterior objeción, amablemente me remito a la sección 3.1 del presente memorial, en donde se menciona que la reivindicación 25 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado.

Teniendo en cuenta dicha modificación, amablemente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

5. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, con respecto a las objeciones de claridad del capítulo reivindicatorio, la Señora Examinadora afirma lo siguiente:

- ✓ *"La reivindicación 14 no es clara porque utiliza varios enlazadores en su parte característica, lo cual no permite definir de forma inequívoca las características técnicas de la molécula biespecífica reclamada. La reivindicación menciona que el dominio Fc comprende "al menos una sustitución de aminoácidos que reduce la unión a un receptor de Fc y/o la función efectora" y posteriormente menciona que el dominio Fc comprende "tres sustituciones de aminoácidos que reducen la unión a un receptor de Fc activador y/o la función efectora, siendo dichas sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G", por lo que no queda claro si la región Fc*

comprende una o las tres sustituciones mencionadas. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes."

Frente a dicha objeción, me permito llamar la atención de la Examinadora al hecho de que el preámbulo de la reivindicación citada recita "*al menos una sustitución*".

Así pues, resulta evidente que el dominio Fc puede incluir **una o más sustituciones**, por ende, las tres sustituciones de aminoácidos mencionadas para la subunidad del dominio Fc **se encuentran dentro de dicho rango** y de ninguna forma le restan claridad a la reivindicación.

Ahora bien, la Examinadora menciona "*por lo que no queda claro si la región Fc comprende una o las tres sustituciones mencionadas*". Frente a dicha inquietud, me permito aclarar que la región Fc podría comprender las 3 sustituciones mencionadas o más de acuerdo a las enseñanzas de la descripción.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito asegurar que la reivindicación 14 es completamente clara para la persona normalmente versada en la materia, y por lo tanto solicito amablemente que dicha objeción sea dada por superada.

Presentados estos argumentos, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones presentadas por la Señora Examinadora y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **NOVEDAD.**

Finalmente, la Examinadora señala que las reivindicaciones 19 y 21 a 23 carecen de novedad en vista de las enseñanzas del documento WO 2014/131694 **(D1)**.

En ese sentido, la Examinadora afirma que D1 previamente había divulgado el polinucleótido reclamado en la reivindicación 19, pues dicho documento enseña la SEQ ID NO: 359 que presenta 100% de identidad con la SEQ ID NO: 272 reclamada en la reivindicación mencionada.

En adición, la Examinadora indica que D1 divulga un vector y una célula que comprende dicho polinucleótido y el método para producir una molécula de unión a antígeno biespecífica que comprende cultivar la célula bajo condiciones adecuadas para la expresión de la molécula de unión y recuperarla. Por lo tanto concluye que las reivindicaciones 19 y 21 a 23 carecen de novedad.

Frente a dicha objeción, amablemente me permito señalar que la reivindicación 19 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. Asimismo, y teniendo en cuenta esta modificación, me permito indicar que las reivindicaciones 21 a 23 (nuevas reivindicaciones 20 a 22) reclaman un vector, una célula hospedera y un método con polinucleótidos que son novedosos frente a las enseñanzas del documentado citado por la Examinadora. En consecuencia, me permito concluir que el capítulo reivindicatorio modificado es completamente novedoso frente a las enseñanzas del arte previo.

De esta manera, amablemente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con el presente memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que las moléculas de unión a antígeno biespecíficas activadoras de células T que se unen a CD3 y al receptor 1 de folato (FolR1), las cuales son objeto de la solicitud en estudio, son novedosas, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Las **páginas 304 a 308** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **23 reivindicaciones**.

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com