

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un diacuerpo monovalente biespecífico, donde dicho diacuerpo monovalente biespecífico puede unirse a un epítipo de gpA33 y a un epítipo de CD3, donde el diacuerpo monovalente biespecífico comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, donde dichas primera y segunda cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí, y donde:

A. la primera cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VL_{CD3}) (**SEQ ID NO:5**), y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VH_{gpA33}) (**SEQ ID NO:27**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

ii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**) o un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1 por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**);

B. la segunda cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VL_{gpA33}) (**SEQ ID NO:26**); y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VH_{CD3}) (**SEQ ID NO:25**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

ii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**) o un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1 por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**); y donde dicho dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica no son ambos dominios enrollados E ni son ambos dominios enrollados K;

y donde:

(a) dicho dominio VL de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VH de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de CD3 específico; y

(b) dicho dominio VH de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VL de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de gpA33 específico.

2. El diacuerpo monovalente biespecífico de la reivindicación 1, donde dicha primera cadena polipeptídica o la segunda cadena polipeptídica comprende un dominio de unión a albúmina (**SEQ ID NO:34**), dicho dominio de unión a albúmina posicionado en sentido del extremo C-terminal con respecto a dicho dominio 2 y separado de dicho dominio 2 por un ligador 3 (**SEQ ID NO:32**).

3. Un diacuerpo Fc monovalente biespecífico, donde dicho diacuerpo Fc monovalente biespecífico puede unirse a un epítipo de gpA33 específico y a un epítipo de CD3 específico, y posee un dominio Fc IgG, donde el diacuerpo Fc monovalente biespecífico comprende una primera cadena polipeptídica, una segunda cadena polipeptídica y una tercera cadena polipeptídica, donde dichas primera y segunda cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí y dichas primera y tercera cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí, y donde:

A. la primera cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VL_{gpA33}) (**SEQ ID NO:26**); y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VH_{CD3}) (**SEQ ID NO:25**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

ii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**) o un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1 por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**); y

iii. un dominio 3, que comprende un subdominio (3A) que, a su vez, comprende un péptido que contiene cisteína (péptido 1) (**SEQ ID NO:39**); y un subdominio (3B) que, a su vez, comprende una porción polipeptídica de un dominio Fc de IgG con los dominios CH2 y CH3 de un dominio Fc de IgG; donde dichos dominios 3 y 2 están separados uno del otro por un espaciador peptídico que tiene secuencia GGG (ligador 5);

B. la segunda cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VL_{CD3}) (**SEQ ID NO:5**), y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VH_{gpA33}) (**SEQ ID NO:27**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

ii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**) o un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1 por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**); y donde dicho dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica no son ambos dominios enrollados E ni son ambos dominios enrollados K; y

C. la tercera cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal, un dominio 3 que comprende:

(1) un subdominio (3A) que, a su vez, comprende un péptido que contiene cisteína (péptido 1) (**SEQ ID NO:39**); y

(2) un subdominio (3B) que, a su vez, comprende una porción polipeptídica de un dominio Fc de IgG con los dominios CH2 y CH3 de un dominio Fc de IgG;

y donde:

(a) dichas porciones polipeptídicas de los dominios Fc de IgG de dichas primera y tercera cadenas polipeptídicas forman dicho dominio Fc de IgG;

(b) dicho dominio VL de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VH de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de gpA33 específico; y

(c) dicho dominio VH de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VL de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de CD3 específico.

4. Un diacuerpo Fc monovalente biespecífico, donde dicho diacuerpo Fc monovalente biespecífico puede unirse a un epítipo de gpA33 específico y a un epítipo de CD3 específico, y posee un dominio Fc IgG, donde el diacuerpo Fc monovalente biespecífico comprende una primera cadena polipeptídica, una segunda cadena polipeptídica y una tercera cadena polipeptídica, donde dichas primera y segunda cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí y dichas primera y tercera cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí, y donde:

A. la primera cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 3, que comprende un subdominio (3A) que, a su vez, comprende un péptido que contiene cisteína (péptido 1) (**SEQ ID NO:39**); y un subdominio (3B) que, a su vez, comprende una porción polipeptídica de un dominio Fc de IgG con los dominios CH2 y CH3 de un dominio Fc de IgG;

ii. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VL_{gpA33}) (**SEQ ID NO:26**); y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VH_{CD3}) (**SEQ ID NO:25**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

donde dichos dominios 1 y 3 están separados uno del otro por un espaciador peptídico (ligador 4) (**SEQ ID NO:38**);

iii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**) o un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1 por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**); y B. la segunda cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VL_{CD3}) (**SEQ ID NO:5**), y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VH_{gpA33}) (**SEQ ID NO:27**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

ii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**) o un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1 por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**); y donde dicho dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica no son ambos dominios enrollados E ni son ambos dominios enrollados K; y

C. la tercera cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal, un dominio 3 que comprende:

(1) un subdominio (3A) que, a su vez, comprende un péptido que contiene cisteína (péptido 1) (**SEQ ID NO:39**); y

(2) un subdominio (3B) que, a su vez, comprende una porción polipeptídica de un dominio Fc de IgG con los dominios CH2 y CH3 de un dominio Fc de IgG;

y donde:

(a) dichas porciones polipeptídicas de los dominios Fc de IgG de dichas primera y tercera cadenas polipeptídicas forman dicho dominio Fc de IgG;

(b) dicho dominio VL de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VH de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de gpA33 específico; y

(c) dicho dominio VH de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VL de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de CD3 específico.

5. El diacuerpo Fc monovalente biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, donde dicho subdominio (3B) de dicha primera cadena polipeptídica comprende una secuencia diferente de la de dicho subdominio (3B) de dicha tercera cadena polipeptídica.

6. El diacuerpo Fc monovalente biespecífico de la reivindicación 5, donde dicho subdominio (3B) de dicha primera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:40** y dicho subdominio (3B) de dicha tercera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:41**.

7. El diacuerpo Fc monovalente biespecífico de la reivindicación 5, donde dicho subdominio (3B) de dicha primera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:41** y dicho subdominio (3B) de dicha tercera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:40**.

8. El diacuerpo Fc monovalente biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, donde dicho dominio 3 de dicha primera cadena polipeptídica y/o dicho dominio 3 de dicha tercera cadena polipeptídica comprenden una variante de secuencia CH2-CH3 que exhibe una unión modificada a un receptor Fcγ, y dicha variante de secuencia CH2-CH3 comprende una sustitución de aminoácidos en una o más posiciones 234, 234, 265 o 297.

9. El diacuerpo monovalente biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2 o el diacuerpo Fc monovalente biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, donde dicho dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica comprende un enrollado E (**SEQ ID NO:3**), y dicho dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica comprende un enrollado K (**SEQ ID NO:4**).

10. El diacuerpo monovalente biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o el diacuerpo Fc monovalente biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, donde dicho dominio 2 de dicha primera cadena

polipeptídica comprende un enrollado K (**SEQ ID NO:4**), y dicho dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica comprende un enrollado E (**SEQ ID NO:3**).

11. El diacuerpo monovalente biespecífico de la reivindicación 1, donde dicha primera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:28**, y dicha segunda cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:30**; o

donde dicha primera y dicha segunda cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí por un enlace de disulfuro.

12. El diacuerpo monovalente biespecífico de la reivindicación 2, donde dicha primera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:35**, y dicha segunda cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:30**;

donde dichas primera y segunda cadena polipeptídicas están covalentemente unidas entre sí, mediante enlaces disulfuro.

13. El diacuerpo Fc monovalente biespecífico de la reivindicación 3, donde dicha primera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:42**, dicha segunda cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:44** y dicha tercera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:46**;

donde dicha primera y dicha segunda cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí por un primer enlace disulfuro y dichas primera y tercera cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí por un segundo enlace disulfuro.

14. El diacuerpo Fc monovalente biespecífico de la reivindicación 4, donde dicha primera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:48**, dicha segunda cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:28** y dicha tercera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:46**;

donde dicha primera y dicha segunda cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí por un primer enlace disulfuro y dichas primera y tercera cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí por un segundo enlace disulfuro.

15. Una composición farmacéutica que comprende el diacuerpo monovalente biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 o 9 a 12 o

el diacuerpo Fc monovalente biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10 o 13-14; y un vehículo fisiológicamente aceptable.

16. Un polinucleótido que codifica una cadena de polipéptido de un diacuerpo biespecífico, que tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste de SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16057695
Recibo: 17-98690
Fecha: 07/12/2017

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO
CC: 80.421.942
Pago PSE No: 135836
CUS: 299826480

Patente PCT
DIACUERPOS MONOVALENTES BIESPECÍFICOS QUE PUEDEN UNIRSE A GPA33 Y CD3

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 996,000	\$ 996,000
TOTAL					\$ 996,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400

SEÑOR DIRECTOR
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	16057695
	Oficio No.:	14746
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **MACROGENICS, INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 14746**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el Examinador, el solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- 1.1. Se ha modificado la reivindicación 8, para especificar las posiciones de mutación de las variantes CH2 y CH3.
- 1.2. La reivindicación 11 y la nueva reivindicación 13 se han modificado, para hacerlas dependientes de la reivindicación 1 y 3, respectivamente.
- 1.3. Se han incluido las nuevas reivindicaciones 12 y 14, que contienen las antiguas subsecciones b de la reivindicación 11 y de la nueva reivindicación 13.
- 1.4. Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 15 y 16.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la materia contenida en la solicitud originalmente presentada.

2. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

- 2.1. El Examinador indica que la reivindicación 8 no es clara porque no menciona el tipo de variante realizada sobre los dominios CH2 y CH3. Se reitera que se debe tener en cuenta que la reivindicación 8 es dependiente de las reivindicaciones 3 o 4, las

cuales divulgan las secuencias de aminoácidos específicas de los dominios de cadena pesada y cadena ligera de las moléculas de la presente invención.

Sin embargo, con el fin de superar la objeción y dar continuidad al trámite, se ha modificado la reivindicación 8 para incluir la expresión: *"dicha variante de secuencia CH2-CH3 comprende una sustitución de aminoácidos en una o más posiciones 234, 235, 265 o 297"*. La modificación está soportada en la página 45 de la presente solicitud.

- 2.2. En referencia a la objeción a las reivindicaciones 1, 3, 4, 11 y 12 por tratarse todas de reivindicaciones independientes, a continuación se detallarán los argumentos en cada uno de los casos.

Con respecto a la reivindicación 11, la misma ha sido modificada para depender de la reivindicación 1. A su vez, se ha incluido una nueva reivindicación 12, que incluye la materia de la subsección 2 que fue eliminada de la reivindicación 11.

En cuanto a la antigua reivindicación 12 (ahora numerada 13), la misma ha sido modificada para depender de la reivindicación 3. Asimismo, se ha incluido una nueva reivindicación 14, que incluye la materia de la subsección 2 que fue eliminada de la antigua reivindicación 12 (ahora numerada 13).

En consecuencia, la reivindicación 11 fue modificada para además definir que la primera y segunda cadena polipeptídica de la reivindicación 1, tienen la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 28 y 30, respectivamente. Como se puede apreciar, la SEQ ID NO: 28 abarca la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 5, 1, 27, 2 y 3 (que se mencionan en la reivindicación 1) (ver descripción páginas 38 y 39). Adicionalmente, la SEQ ID NO: 30 abarca la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nos: 26, 1, 25, 2 y 4 (que se menciona en la reivindicación 1) (ver descripción página 39).

La nueva reivindicación 12 depende de la reivindicación 2, y por lo tanto además define que la primera y segunda cadena polipeptídica tienen secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 35 y 30 respectivamente. Como se puede apreciar, la SEQ ID NO: 35 abarca la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 5, 1, 27, 2 y 3, y adicionalmente abarca un dominio de unión a albúmina SEQ ID NO: 34 (como se menciona en la reivindicación 2) (ver descripción, página 42).

La nueva reivindicación 13 modificada además define la primera, segunda y tercera cadena polipeptídica de la reivindicación 3 tiene secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 42, 44 y 46, respectivamente. Como se puede

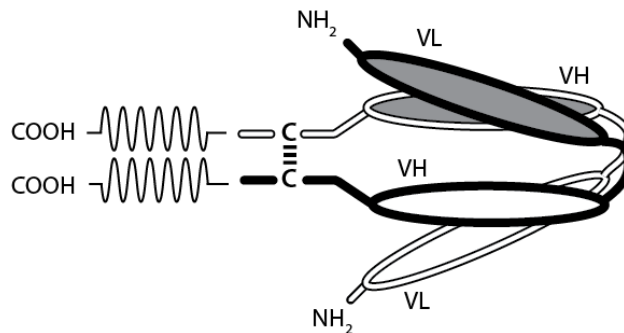
apreciar, la SEQ ID NO: 42 abarca la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 26, 1, 25, 2, 3 y 39 (como se menciona en la reivindicación 3) (Ver la descripción, página 50). La SEQ ID NO:44 abarca la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 5, 1, 27, 2 y 4 (como se menciona en la reivindicación 3) (ver la descripción, página 51). La SEQ ID NOs: 46 abarca la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 (como se menciona en la reivindicación 3) (ver descripción, página 52).

Por su parte, la nueva reivindicación 14 depende de la reivindicación 4, y además define la primera, segunda y tercera cadena polipeptídica de la reivindicación 4 tiene secuencias de SEQ ID NOs: 48, 28 y 46, respectivamente. Como se puede apreciar, la SEQ ID NO: 48 abarca la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 39, 38, 26, 1, 25, 2 y 4 (como se menciona en la reivindicación 4) (ver descripción página 54). La SEQ ID NO: 28 abarca la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOs: 5, 1, 27, 2 y 3, y la SEQ ID NO: 46 abarca la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, como se menciono anteriormente (ver descripción página 38 y 39 y 52).

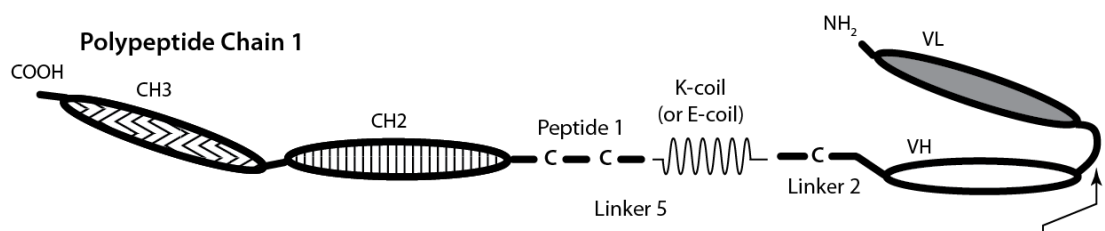
Ahora bien, con respecto a las reivindicaciones 1, 3 y 4, se debe tener en cuenta que los diacuerpos reivindicados en las mismas son capaces de unirse específicamente a un epítotope de gpA33 y a un epítotope de CD3, y comprende al menos dos cadenas polipéptidicas covalentemente enlazadas a otras cadenas, en donde:

- Una de las cadenas de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos que abarca la SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO. 27 y SEQ ID NO 1, y la secuencia de aminoácidos de ya sea el Dominio enrollado K (SEQ ID NO: 4) o un Dominio enrollado E (SEQ ID NO:3) y un ligador peptídico (SEQ ID NO:2) y;
- Otra de las cadenas de polipéptidos comprende una secuencia de aminoácidos que abarca la SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 25, y SEQ ID NO:1, y la secuencia de aminoácidos de ya sea un Dominio enrollado K (SEQ ID NO:4) o un Dominio enrollado E (SEQ ID NO:3) y un ligador peptídico (SEQ ID NO:2), en donde el dominio en cuestión de la primera y segunda cadena polipeptídica no son ambos Dominios enrollados E o ambos Dominio enrollados K (como se menciona en las reivindicaciones y definidos por la secuencia de aminoácidos).

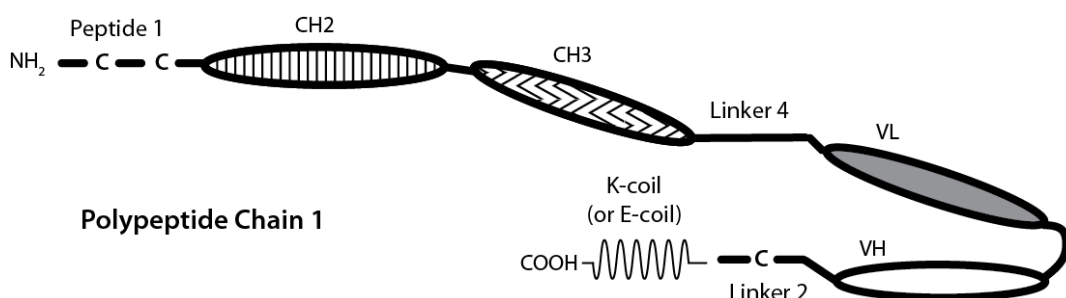
Un ejemplo de la estructura de un diacuerpo monovalente biespecífico comprende la primera y segunda cadena que esta abarcada por la reivindicación 1, y está ilustrada en la Figura 1 de la solicitud, la cual se reproduce a continuación:



En algunas modalidades, el diacuerpo adicionalmente comprende una tercera cadena polipeptídica, en donde la primera cadena polipeptídica incluye una porción de un Dominio Fc y la tercera cadena polipeptídica incluye una porción de un dominio Fc. Como se menciona en la reivindicación 3, la primera cadena polipeptídica comprende, en la dirección N-terminal y C-terminal, un dominio VL; un dominio VH; un dominio enrollado E o un dominio enrollado K; y una porción polipeptídica de un dominio FC de IgG, que tiene dominios CH2 y CH3, como se muestra en la parte superior de la Figura 2A, que se reproduce a continuación:

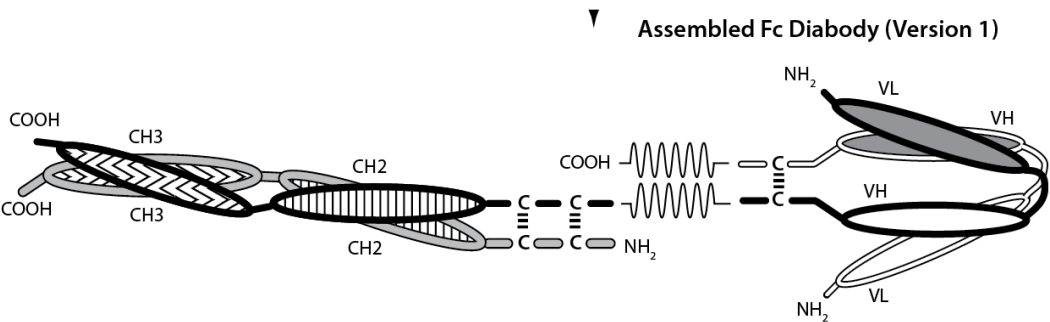


En otras modalidades, como se menciona en la reivindicación 4, la primera cadena polipeptídica comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal, una porción polipeptídica de un dominio Fc de IgG, que tiene dominios CH2 y CH3; un dominio VL; un dominio VH; y un dominio enrollado E o un dominio enrollado K, como se muestra en la parte superior de la Figura 2B, como se encuentra a continuación:

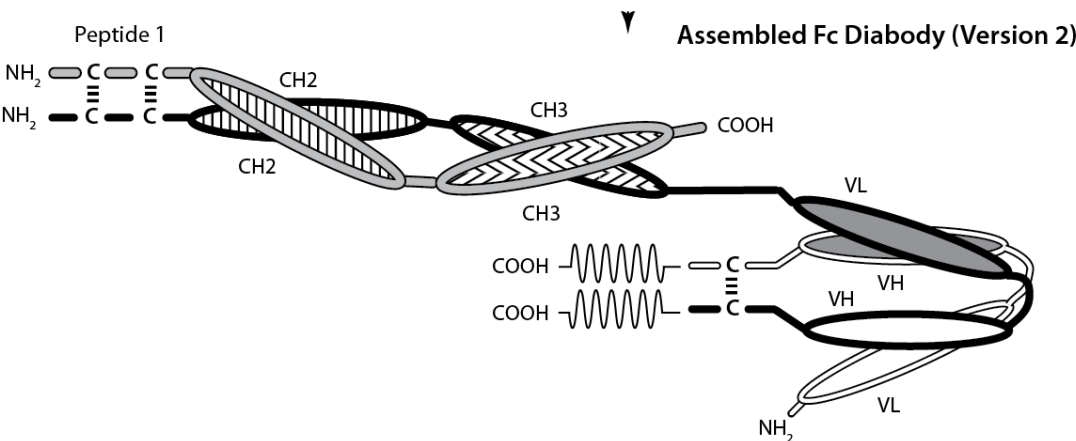


Por lo tanto, los diacuerpos de la presente invención incluyen características comunes estructurales. Sin embargo, la orientación y unión a los dominios de la primera, segunda y tercera cadena polipeptídica, relacionadas unas con las otras, varía de acuerdo con las modalidades descritas. Por ejemplo, como se menciona en la reivindicación 3, la primera y segunda cadena polipeptídica son unidos covalentemente entre sí, y la primera y tercera cadena polipeptídica se unen

covalentemente entre sí. Una estructura ejemplar de un diacuerpo ensamblado comprendiendo una primera, segunda y tercera cadena polipeptídica y es abarcado por la reivindicación 3 y se encuentra ilustrado en la parte inferior de la Figura 2A, reproducida a continuación:



Como se menciona en la reivindicación 4, la primera y la segunda cadena polipeptídica están unidas covalentemente entre sí, y la primera y tercera cadena polipeptídica están unidas covalentemente entre sí. Una estructura ejemplar de un diacuerpo ensamblado comprendiendo una primera, segunda y tercera cadena polipeptídica y es abarcado por la reivindicación 4 y se encuentra ilustrado en la parte inferior de la Figura 2B, reproducida a continuación:



Dadas las diferentes orientaciones de los dominios de la primera, segunda y tercera cadena polipeptídica, relacionadas unas con las otras, no sería práctico reclamar las diferentes modalidades de las reivindicaciones 1, 3 y 4, de la presente invención en una única reivindicación. Así, el solicitante respetuosamente solicita la reconsideración y retiro de la objeción a dichas reivindicaciones en vista de las modificaciones realizadas y argumentos presentados.

- 2.3. Debido a que la reivindicación 15 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio, se entiende por superada la objeción a la misma.

3. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado que los siguientes documentos anticipan el objeto de la presente solicitud: "CD3-binding molecules capable of binding to human and non-human CD3", identificado como D1 (WO2012162067).

4. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

- 4.1. Las reivindicaciones 15 y 16 se han eliminado del pliego reivindicatorio, ya que no cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo en vista de las enseñanzas de D1. Por lo anterior, se entienden que las objeciones realizadas a estas reivindicaciones han sido superadas.

5. PETICIÓN

- 5.1. Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el nuevo pliego reivindicatorio es claro y cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
- 5.2. De manera subsidiaria y teniendo en cuenta que se han realizado modificaciones a las reivindicaciones y que la solicitud de patente de referencia fue publicada el 10 de junio de 2016 (estando así dentro de los 18 meses siguientes a la publicación), se solicita a su Despacho realizar un examen de patentabilidad adicional, si considera que los argumentos y modificaciones presentados no son suficientes para superar las objeciones trasladadas mediante el Oficio No. 14746. Para lo anterior se realiza el pago en línea de la tasa correspondiente de manera simultánea a la radicación del presente escrito.

6. ANEXOS

Adjunto al presente escrito:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones.
- Pago de tasa de examen de patentabilidad adicional.

7. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezipinzon.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.J.
cmr