

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de unión a antígeno que contiene un trímero de ligando de la familia de TNF que comprende
 - a) uno o dos restos capaces de unirse específicamente a proteína de activación de fibroblastos (FAP) y
 - b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
 en la que la molécula se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o un fragmento del mismo que está conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de dicho 4-1BBL o un fragmento del mismo y donde el ectodominio 4-1BBL comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 2, SEC ID N°: 3, SEC ID N°: 4, SEC ID N°: 96, SEC ID N°: 373, SEC ID N°: 374 y SEC ID N°: 375, y.
 - (c) un dominio Fc de una molécula de inmunoglobulina G (IgG)

2. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende
 - a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a FAP y
 - b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
 en la que la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que
 - (i) el primer polipéptido contiene un dominio CH1 o CL y el segundo polipéptido contiene un dominio CL o CH1, respectivamente, en la que el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y en la que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos de los mismos que están conectados entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al dominio CL o CH1 de dicho polipéptido, o
 - (ii) el primer polipéptido contiene un dominio CH3 y el segundo polipéptido contiene un dominio CH3, respectivamente, y en la que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al extremo C-terminal del dominio CH3 por un enlazador

peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al extremo C-terminal del dominio CH3 de dicho polipéptido, o

(iii) el primer polipéptido contiene un dominio de VH-CL o VL-CH1 y el segundo polipéptido contiene un dominio de VL-CH1 o un dominio de VH-CL, respectivamente, en la que el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y en la que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y a una VH o VL mediante un enlazador peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento de los mismos conectado a través de un enlazador peptídico a la VL o VH de dicho polipéptido.

3. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el ectodominio de 4-1BBL comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 1 o SEC ID N°: 96.
4. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ectodominio de 4-1BBL comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 96.
5. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende
 - a. al menos un resto capaz de unirse específicamente a FAP y
 - b. un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro,
 en la que la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que el primer polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 97, SEC ID N°: 98 y SEC ID N°: 99 y porque el segundo polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 96, SEC ID N°: 3 y SEC ID N°: 4.

6. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende
(a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana, y
(b) un primer polipéptido que contiene un dominio CH1 o CL y un segundo polipéptido que contiene un dominio CL o CH1, respectivamente, en la que el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido mediante un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, y en la que la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o los fragmentos del mismo que se conectan entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al dominio CL o CH1 de dicho polipéptido.
7. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el resto capaz de unirse específicamente a FAP se selecciona del grupo que consiste en un fragmento de anticuerpo, una molécula Fab, una molécula Fab sobrecruzada, una molécula Fab monocatenaria, una molécula Fv, una molécula scFv, un anticuerpo de un solo dominio, una VH y una proteína de unión a antígeno de armazón.
8. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la molécula comprende un resto capaz de unirse específicamente a FAP.
9. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el resto capaz de unirse específicamente a FAP es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a FAP.
10. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende un dominio VH que comprende (i) la CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 7 o SEC ID N°: 100, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de

aminoácidos de SEC ID N: 8 o SEC ID N°: 101, y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 9 o SEC ID N°: 102, y un dominio VL que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 10 o SEC ID N°: 103, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 11 o SEC ID N°: 104, y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 12 o SEC ID N°: 105.

11. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 16 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 17 o en la que el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 106 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 107.
12. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en la que el dominio Fc es una IgG, particularmente un dominio Fc de IgG1 o un dominio Fc de IgG4.
13. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la molécula de unión a antígeno comprende

una primera cadena pesada y una primera cadena ligera, comprendiendo ambas una molécula Fab capaz de unirse específicamente a FAP,
un primer péptido que comprende dos ectodominios 4-1BBL o fragmentos de los mismos conectados entre sí por un primer enlazador peptídico fusionado en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a una segunda cadena pesada o ligera,
y un segundo péptido que comprende un ectodominio de 4-1BBL fusionado en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a una segunda cadena ligera o pesada, respectivamente.

14. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el primer polipéptido que comprende dos ectodominios 4-1BBL o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico se fusiona en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio CH1 que es parte de una cadena pesada, y el segundo péptido que comprende un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CL que es parte de una cadena ligera.
15. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que el primer polipéptido que comprende dos ectodominios 4-1BBL o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico se fusiona en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio CL que es parte de una cadena pesada, y el segundo péptido que comprende un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio CH1 que es parte de una cadena ligera.
16. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que el primer polipéptido que comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos del mismo conectados entre sí mediante un primer enlazador peptídico se fusiona en su extremo C-terminal mediante un segundo enlazador peptídico a un dominio VH que es parte de una cadena pesada, y el segundo péptido que comprende un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo se fusiona en su extremo C-terminal mediante un tercer enlazador peptídico a un dominio VL que es parte de una cadena ligera.
17. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la molécula de unión a antígeno comprende
 - (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 16 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 17 o una primera cadena pesada que comprende

- el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 106 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 107,
- (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 14, SEC ID N°: 108, SEC ID N°: 111 y SEC ID N°: 113, y
- (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 15, SEC ID N°: 109, SEC ID N°: 110, SEC ID N°: 112 y SEC ID N°: 114.
- 18.** La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y 15, en la que la molécula de unión a antígeno comprende
- (i) una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 16 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 17 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 106 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 107,
- (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 115, SEC ID N°: 117, SEC ID N°: 119 y SEC ID N°: 173, y
- (iii) Una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 116, SEC ID N°: 118, SEC ID N°: 120 y SEC ID N°: 174.
- 19.** La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a FAP, y (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí por un enlace disulfuro, en la que la molécula de unión a antígeno se caracteriza por que el primer polipéptido contiene un dominio CH3 y el segundo polipéptido contiene un dominio CH3, respectivamente, y en la que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o fragmentos del mismo que están conectados entre sí y al extremo C-terminal del dominio CH3 por un enlazador peptídico y en la que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de 4-1BBL o un

fragmento del mismo conectado a través de un enlazador peptídico al extremo C-terminal del dominio CH3 de dicho polipéptido.

- 20.** La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de la reivindicación 19, que comprende dos restos capaces de unirse específicamente a FAP.
- 21.** La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de la reivindicación 19, en la que la molécula de unión a antígeno comprende (i) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 121, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 122, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 19, o (ii) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 123, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 124, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 125, o (iii) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 126, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 127, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 125.
- 22.** Una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION 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 "MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE COMPRENDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO DE LA FAMILIA DE TNF".- Clase C07K 14/705.-Expediente número NC2017/0003212.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho mediante notificación en línea de Mayo 05 de 2017.

2. Con el fin de dar respuesta al Oficio N° **6377** emitido por la División de Nuevas Creaciones, a continuación me permito presentar los siguientes comentarios en relación con los requerimientos y objeciones formulados por ese Despacho:

3. **PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DIVISIONAL.**

Inicialmente, con el fin de dar respuesta a las objeciones de la examinadora, y dado que la Resolución No. 3719 de 2016 establece que *"Una solicitud divisional podrá presentarse como resultado del requerimiento efectuado por la Dirección de Nuevas Creaciones, en aquellos casos en que se determina que la solicitud inicial carece de unidad de invención. **La Dirección de nuevas Creaciones señalará la manera en que deberá presentarse la o las solicitudes fraccionarias**"* (énfasis añadido), me permito manifestar que es deseo del solicitante dividir la presente solicitud de patente en dos (2) solicitudes **siguiendo los grupos inventivos planteados por la examinadora**, a saber:

- i. Una solicitud **original** compuesta por un capítulo reivindicatorio de **22 reivindicaciones**, las cuales se encuentran en el memorial como parte de la respuesta al requerimiento elevado por la SIC mediante **Oficio N° 6377**; y
- ii. Una **solicitud divisional** que comprende **22 reivindicaciones** que encuentran pleno sustento en el capítulo reivindicatorio de la solicitud original y en la memoria descriptiva presentada a este Despacho con la presente solicitud divisional.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que la anterior división de materia **responde a los grupos inventivos planteados por la examinadora** en su objeción a la unidad de invención de la presente solicitud,

A continuación especifico, de manera detallada, la división de materia en cada una de las solicitudes anteriormente mencionadas:

- a) **Capítulo reivindicatorio de la solicitud original N° NC2017/0003212:**
"MOLECULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE COMPREDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO DE LA FAMILIA TNF" presentado ante su Despacho como parte de la respuesta al requerimiento elevado por la SIC mediante Oficio N° 6377.

Con base en lo anteriormente mencionado, la solicitud original ahora cuenta con un **capítulo reivindicatorio modificado** compuesto por **22 reivindicaciones**, las cuales comprenden el Grupo I planteado por la examinadora, a saber:

Grupo I (planteado por la examinadora): Molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF, donde dicho miembro es 4-1BBL y donde la molécula comprende: i) un sitio de unión a FAP que contiene una primera cadena pesada con un dominio VH que comprenden la SEQ ID NO: 16 y una primera cadena ligera con un dominio VL que comprende la SEQ ID NO: 17, o una primera cadena pesada con un dominio VH que comprende la SEQ ID NO: 106 y una primera cadena ligera con un dominio VL que comprende la SEQ ID NO: 107, (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119 y SEQ ID NO: 173, y (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120 y SEQ ID NO: 174. Así mismo, hace parte de este grupo inventivo la molécula de unión de la reivindicación 31.

- b) **Capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional: "MOLECULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE COMPREDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO DE LA FAMILIA TNF".**

La **solicitud divisional** cuenta con un **capítulo reivindicatorio** compuesto por **22 reivindicaciones**, las cuales comprenden el Grupo II planteado por la examinadora, a saber:

Grupo II (planteado por la examinadora): Molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF, donde dicho miembro es 4-1BBL y donde la molécula comprende: i) un sitio de unión a CD19 que contiene una primera cadena pesada con un dominio VH que comprenden la SEQ ID NO: 201 y una primera cadena ligera con un dominio VL que comprende la SEQ ID NO: 202, o una primera cadena pesada con un dominio VH que comprende la SEQ ID NO: 357 y una primera cadena ligera con un dominio VL que comprende la SEQ ID NO: 358, (ii) una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119 y SEQ ID NO: 173, y (iii) una segunda cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120 y SEQ ID NO: 174. Así mismo, hace parte de este grupo inventivo la molécula de unión de la reivindicación 37.

De acuerdo con lo anterior, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado de la solicitud parental NC2017/0003212 fue dividido **de acuerdo con los grupos inventivos planteados por la examinadora**. Tal división atiende a cabalidad de objeción plantada en el **Oficio N° 6377**, y por consiguiente, el capítulo presentado para la presente solicitud y el presentado para la mencionada divisional cumplen a cabalidad con los requerimientos establecidos en el Capítulo Primero, Título X de la Circular Única respecto a la división de solicitudes de patentes.

4. **REINVINDICACIONES.**

a. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Ahora bien, de acuerdo a lo anterior, se presenta junto con el presente memorial un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas 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 del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva reivindicación 1:** corresponde a la reivindicación 1 originalmente presentada, en la cual se han especificado el antígeno de célula diana, los ectodominio de un miembro de la familia de ligandos de TNF4, y las secuencias características de dicho ectodominio. Modificaciones que tienen sustento en las reivindicaciones originales 3 y 47, y en la descripción en la página 2 líneas 1 y 2.
- ✓ **Nueva reivindicación 2:** corresponde a la reivindicación 3 originalmente presentada, en la cual se han especificado el antígeno de célula diana, los ectodominio de un miembro de la familia de ligandos de TNF4, y las secuencias características de dicho ectodominio. Modificaciones que tienen sustento en las reivindicaciones originales 3 y 47, y en la descripción en la página 2 líneas 1 y 2.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 3 a 9:** tiene como base las reivindicaciones 7 a 13 originalmente presentadas, en las cuales se han especificado el antígeno de célula diana, los ectodominio de un miembro de la familia de ligandos de TNF4, y las secuencias características de dicho ectodominio. Modificaciones que tienen sustento en las reivindicaciones originales 3 y 47, y en la descripción en la página 2 líneas 1 y 2.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 10 a 12:** corresponden a las reivindicaciones 16 a 18 originalmente presentadas.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 13 a 16:** tienen como base las reivindicaciones 20 a 23 originalmente presentadas, en las cuales se han especificado el antígeno de célula diana, los ectodominio de un miembro de la familia de ligandos de TNF4, y las secuencias características de dicho ectodominio. Modificaciones que tienen sustento en las reivindicaciones originales 3 y 47, y en la descripción en la página 2 líneas 1 y 2.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 17 a 21:** tienen como base las reivindicaciones 27 a 31 originalmente presentadas, en las cuales se han especificado el antígeno de célula diana, los ectodominio de un miembro de la familia de ligandos de TNF4, y las secuencias características de dicho ectodominio. Modificaciones que tienen sustento en las reivindicaciones originales 3 y 47, y en la descripción en la página 2 líneas 1 y 2.
- ✓ **Nueva reivindicación 22:** corresponde a la reivindicación 53 originalmente presentadas

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las **reivindicaciones 2, 4 a 6, 14, 15, 19, 24 a 26, 32 a 52 y 54 a 58** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 22 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del grupo inventivo objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

5. **USOS.**

La examinadora señala que las reivindicaciones 54 a 56 se refieren a usos que no son patentables de acuerdo con el Artículo 14 D486.

Frente a tal afirmación, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial no contiene dichas reivindicaciones. Por tanto, amablemente solicito que la examinadora de por superadas dichas objeciones.

6. **MATERIA NO PATENTABLE.**

La examinadora señala que las reivindicaciones 57 y 58 constituyen una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el Artículo 20 literal d D486, toda vez que considera que hacen referencia a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende la molécula de unión a antígeno para tratar el cáncer.

Frente a tal afirmación, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial no contiene dichas reivindicaciones. Por tanto, amablemente solicito que la examinadora de por superadas dichas objeciones.

Finalmente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio corresponde a materia patentable de acuerdo a lo estipulado por en la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto solicito cordialmente que la anterior objeción sea retirada.

7. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPITULO REIVINDICATORIO.**

Frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por ese Despacho, el señor Examinador menciona lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara, porque no presenta las características técnicas esenciales de la molécula de unión a antígeno reclamada y utiliza expresiones como "un antígeno de célula diana", "un primer y un segundo polipéptido", "un miembro de la familia de ligandos de TNF", las cuales abarcan una cantidad de posibilidades aún no exploradas por el solicitante. Se le recuerda al solicitante que la*

reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener las características esenciales del objeto de la solicitud, por lo que se sugiere caracterizar estructuralmente la molécula de unión a antígeno mediante la SEQ ID NO del sitio de unión al antígeno, así como el nombre del antígeno al que se dirige, las SEQ ID NO del primer y el segundo polipéptido y el miembro de la familia de TNF al que pertenecen los ectodominios de los polipéptidos”

Respecto a la objeción anteriormente mencionada, me permito señalar que la reivindicación 1 ha sido enmendada para referirse a constructos de anticuerpo que contienen un trímero de ligando de TNF que comprenden uno o dos restos capaces de unión específica a FAP y tres ectodominios de 4-1BBL o fragmentos de los mismos en los que el 4-1BBL o sus fragmentos están definidos por propiedades específicas y en las que los dos y el ectodominio están en diferentes polipéptidos (cadenas), respectivamente, lo que significa que no todos los tres están comprendidos en una cadena polipeptídica. Las reivindicaciones dependientes han sido adaptadas en consecuencia. Además, las moléculas reivindicadas comprenden un dominio Fc de una IgG que mejora la estabilidad de la molécula, característica que también ha sido incluida en las reivindicaciones dependientes. De esta manera el objeto ahora reclamado es claro, y por tanto cumple con los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486.

- *“Las reivindicaciones 1, 3, 9, 10, 19, 29, 46 y 53 no son claras, porque utilizan términos como “al menos”, “fragmento del mismo”, “y/o”, los cuales son imprecisos y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere reemplazarlos por las características técnicas esenciales de la molécula de unión reclamada, es decir, la SEQ ID NO del sitio de unión al antígeno de la célula diana y la SEQ ID NO del primer y segundo polipéptido.”*

En primer lugar, me permito señalar que las reivindicaciones 19, 46 y 53 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado.

En segundo lugar, me permito aclarar que la expresión “al menos” es clara para la persona normalmente versada en la materia toda vez que indica el límite mínimo en el cálculo aproximado de una cantidad, especialmente cuando se considera que se trata de una cantidad elevada¹. De la misma manera, la expresión “fragmento del mismo” se refiere a una porción cualquiera de la materia referida, así como la expresión “y/o” pretende abarcar todas las modalidades preferidas posibles de la invención. Es pertinente aclarar que dichas expresiones son ampliamente usadas en el campo de las patentes con el fin de abarcar el concepto inventivo completo. Por tanto, las citadas reivindicaciones resultan claras y cumplen con los requisitos establecidos por el artículo 30 de la Decisión 486.

¹ https://es.oxforddictionaries.com/definicion/al_menos

- *"Las reivindicaciones 2, 4, 12, 13 y 30 no son claras, porque mencionan que "comprende un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad capaces de asociarse de manera estable", "el miembro de la familia de ligandos de TNF coestimula la activación de células T humanas", "comprende un resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana", "es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana", "comprende dos restos capaces de unirse específicamente a un antígeno de célula diana", los cuales corresponden a resultados a alcanzar y no definen la molécula de unión reclamada, debido a que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlos por las características estructurales que llevan a la obtención de ese resultado, es decir la SEQ ID NO de la molécula de unión, o la SEQ ID NO del sitio de unión al antígeno de la célula diana y las SEQ ID NO de los dos polipéptidos."*

En primer lugar, me permito volver a señalar que las reivindicaciones han sido modificadas para referirse a constructos de anticuerpo que contienen un trímero de ligando de TNF que comprenden uno o dos restos capaces de unión específica a FAP y tres ectodominios de 4-1BBL o fragmentos de los mismos en los que el 4-1BBL o sus fragmentos están definidos por propiedades específicas y en las que los dos y el ectodominio están en diferentes polipéptidos (cadenas), respectivamente, lo que significa que no todos los tres están comprendidos en una cadena polipeptídica.

En este sentido, las nuevas reivindicaciones ahora definen inequívocamente el miembro de la familia de ligandos de TNF coestimula la activación de células T humanas y el antígeno de célula diana, de manera que las reivindicaciones son claras para la persona normalmente versada en la materia, y cumplen con los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486.

- *"Las reivindicaciones 3, 10, 20 a 23 y 29 no son claras ni concisas, porque presentan una excesiva complejidad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. De igual manera, no son claras porque no definen estructuralmente la molécula de unión a antígeno y sólo mencionan que la molécula de unión comprende "un resto capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana", "un primer y un segundo polipéptido", donde "el primer polipéptido contiene un dominio CH1 o CL y el segundo polipéptido contiene un dominio CL o CH1", "el primer polipéptido contiene un dominio CH3 y el segundo polipéptido contiene un dominio CH3", "el primer polipéptido contiene un dominio de VH-CL o VL-CH1 y el segundo polipéptido contiene un dominio de VL-CH1 o un dominio de VH-CL", lo que no permite establecer con certeza la secuencia de la molécula de unión reclamada. Se sugiere definir la molécula de unión mediante su SEQ ID NO, o*

mediante la SEQ ID NO del sitio de unión a antígeno, la SEQ ID NO del primer polipéptido y la SEQ ID NO del segundo polipéptido”.

En primer lugar, me permito volver a señalar que las reivindicaciones han sido modificadas, y ahora definen los constructos de anticuerpo que contienen un trímero de ligando de TNF que comprenden uno o dos restos capaces de unión específica a FAP y tres ectodominios de 4-1BBL o fragmentos de los mismos en los que el 4-1BBL o sus fragmentos están definidos por propiedades específicas y en las que los dos y el ectodominio están en diferentes polipéptidos (cadenas), respectivamente, lo que significa que no todos los tres están comprendidos en una cadena polipeptídica.

Es importante señalar que la materia reclamada no puede considerarse excesivamente compleja puesto que define la molécula de unión a antígeno por todas y cada una de sus partes, indicando las posibles variables para cada uno de sus componentes. Así mismo, por favor note que las reivindicaciones nuevas dependientes 5, 10, 12, 17 y 21 definen las secuencias específicas de cada componente de la molécula de unión reclamada. Por tanto, las reivindicaciones son claras para la persona normalmente versada en la materia, cumpliendo así con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

- *"Las reivindicaciones 19 y 24 no son claras, porque mencionan que "el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 que comprende sustituciones de aminoácidos en las posiciones 234 y 235 (numeración EU) y/o 329 (numeración EU)" y "en el dominio CL adyacente al miembro de la familia de ligandos de TNF, el aminoácido en la posición 123 (numeración EU) se ha reemplazado por arginina (R) y el aminoácido en la posición 124 (numeración EU) se ha sustituido por lisina (K), y en la que en el dominio CH1 adyacente al miembro de la familia de ligandos de TNF, los aminoácidos en la posición 147 (numeración EU) y en la posición 213 (numeración EU) se han sustituido por ácido glutámico (E)", sin embargo, no mencionan la SEQ ID NO respecto a la cual se realizan dichas sustituciones. Así mismo, la reivindicación 9 menciona sustituciones en las posiciones 234, 235 y/o 329, pero no define cuáles son esas sustituciones. Se sugiere definir la SEQ ID NO de referencia en la que se realizan las sustituciones."*

Respecto a dicha objeción, me permito señalar que las citadas reivindicaciones fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. Por tanto amablemente solicito que la objeción sea retirada.

- *"Las reivindicaciones 25 y 26 no son claras ni concisas, ya que reclaman de forma repetitiva una molécula de unión a antígeno que comprende "una primera cadena pesada y una primera cadena ligera, comprendiendo ambas una molécula Fab*

capaz de unirse específicamente a un antígeno de célula diana" y "una segunda cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 97, SEC ID N°: 98 y SEC ID N°: 99, y una segunda cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 1, SEC ID N°: 96, SEC ID N°: 3 y SEC ID N°: 4". De igual manera, no definen la primera cadena pesada y la primera cadena ligera. Se sugiere reclamar la molécula en una sola reivindicación y caracterizar la primera cadena pesada y la primera cadena ligera mediante sus respectivos SEQ ID NO."

Respecto a dicha objeción, me permito señalar que las citadas reivindicaciones fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. Por tanto amablemente solicito que la objeción sea retirada.

- *"La reivindicación 34 no es clara, porque menciona que "el resto capaz de unirse específicamente a FAP comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 357 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 358", sin embargo, de acuerdo a lo divulgado en la descripción, las SEQ ID NO: 357 y 358 corresponden a una cadena variable pesada y una cadena variable ligera, respectivamente, las cuales se unen a CD19 y no a FAP, por lo que se sugiere hacer las respectivas aclaraciones."*

Respecto a dicha objeción, me permito señalar que la citada reivindicación fue eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. Por tanto amablemente solicito que la objeción sea retirada.

8. **UNIDAD DE INVENCION.**

Frente a la unidad de invención de la presente solicitud, la Examinadora menciona que la misma no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 4 grupos inventivos. Así mismo, la examinadora presenta los grupos inventivos que considera pertinentes.

Frente a lo anterior, me permito llamar la atención de la examinadora sobre el numeral 3 del presente memorial, en el cual se responden las objeciones frente a la unidad de invención, mediante la división de la presente solicitud en dos solicitudes (original y divisional) **siguiendo los lineamientos proporcionados por la misma examinadora.**

Puesto que el nuevo capítulo reivindicatorio se refiere únicamente al **Grupo inventivo I** planteado por la examinadora, amablemente solicito que se retire la objeción a la unidad de invención de la presente solicitud.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **507 a 513** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está conformado por **22 reivindicaciones** y que reemplaza al documento presentado originalmente ante ese Despacho.

10. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

11. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C., Colombia.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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