

P-15228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0003436**Solicitud de patente a nombre de **JANSSEN BIOTECH INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad JANSSEN BIOTECH INC., domiciliada en Horsham, Pennsylvania, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **8315** notificado mediante notificación electrónica el 15 de agosto de 2019, relacionado con el primer concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el 06 de noviembre de 2019, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veintinueve (29) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificaron las reivindicaciones 19, 20 y 21 con el propósito de indicar la cadena o dominio del anticuerpo que es codificada por cada una de las SEQ ID NOs. allí especificadas.
- 1.2** Se modificaron las reivindicaciones 25 a 28 con el propósito de hacer claridad en que la materia objeto de las reivindicaciones corresponde a una línea celular huésped y no a una célula tal como se encuentra en la naturaleza.

- 1.3** La reivindicación 29 y 30 a 48 no se presentan en esta oportunidad, sin que por ello de deba entenderse que el solicitante renuncia de manera alguna a la materia allí reclamada.
- 1.4** La presenta una nueva reivindicación 29, la cual incorpora el contenido de las antiguas reivindicaciones 30 y 31, pero modificadas de forma que no se hace referencia a instrucciones de uso.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original y que fueron realizadas siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador con el propósito de superar las objeciones planteadas en su concepto técnico, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

2. Modificación al título

Con el propósito de adecuar el título de la solicitud de patente al nuevo pliego reivindicatorio, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

“ANTICUERPOS AGONISTAS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A CD40 HUMANA”

De esta manera, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que el nuevo título no hace referencia a “métodos de uso” y se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago de tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de cláusulas que el anteriormente presentado y es, en esencia, una limitación al anterior pliego reivindicatorio.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo de pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 del 2016.

4. Concisión, claridad y sustento de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

No obstante, a continuación se presentan algunas aclaraciones con respecto a las observaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico:

4.1 La reivindicación 16 es concisa

El examinador objeta que la antigua reivindicación 16 no es concisa, porque utiliza el término "un agente citotóxico o un agente de formación de imágenes", el cual considera es muy general y no permite distinguir la extensión de la protección, por lo que sugiere especificar la clase de agente citotóxico y de agente de formación de imágenes que se encuentre debidamente sustentado en el capítulo descriptivo.

Al respecto, respetuosamente disintimos de la opinión del examinador puesto que el efecto técnico del inmunoconjugado reivindicado no resulta de conjugación con un agente citotóxico específico o con un agente de formación de imágenes específico, sino que resulta de la conjugación con el anticuerpo de las reivindicaciones 1-15. Es importante tener en cuenta que los métodos para preparar inmunoconjugados a partir de un determinado anticuerpo son bien conocidos en el estado de la técnica y una persona del oficio normalmente versada en la materia puede fácilmente llevar a cabo un inmunoconjugado como el reivindicado basándose únicamente en las características esenciales del anticuerpo reivindicado. Por lo tanto, se hace notar que la sugerencia del examinador que especificar un determinado "agente citotóxicos" o "agente de formación de imágenes" limitaría injustificadamente el alcance de la protección para la invención reivindicada.

Por lo tanto, en vista de las aclaraciones aquí presentadas, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

4.2 Las reivindicaciones 19 y 20 son concisas

El examinador considera que las antiguas reivindicaciones 19 y 20 no son concisas, porque dentro del mismo párrafo de la reivindicación mencionan varias veces las

secuencias de polinucleótidos reclamadas, por lo que recomienda eliminar la información redundante.

Respetuosamente disentimos de la opinión del examinar y hacemos notar que el polinucleótido reivindicado puede codificar una de tres opciones diferentes: (i) la VH del anticuerpo de las SEQ ID NO: 62 o 61, (ii) la VL del anticuerpo de la SEQ ID NO: 69, o (iii) tanto la VH del anticuerpo de las SEQ ID NO: 62 o 61 como la VL del anticuerpo de la SEQ ID NO: 69.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí presentadas, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

4.3 La reivindicación 21 es concisa

El examinador objeta que las antiguas reivindicaciones 21 y 42 no son claras, porque reclaman las secuencias de varios polinucleótidos de forma independiente y, por lo tanto, considera que no es claro a que anticuerpos corresponden estas secuencias, por lo que sugiere modificar estas reivindicaciones e incluir la dependencia de estas reivindicaciones.

Al respecto, se hace notar que en el nuevo pliego reivindicatorio la reivindicación 21 especifica el dominio o cadenas del anticuerpo para el que codifica cada una de las SEQ ID NOs reivindicadas. Se hace notar que la nueva reivindicación 21 se encuentra redactará de manera similar a las antiguas reclamaciones 19 y 29 para las cuales el examinador no sugirió que se incluyera la dependencia.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí presentadas, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

4.4 Las reivindicaciones 30 y 31 son claras

El examinador considera que las antiguas reivindicaciones 30 y 31 no son claras, porque reclaman un kit de partes, pero que considera tal como se encuentra definido no

corresponde ni a un kit, ni a una composición, debido a que, caracterizan las instrucciones de uso, como un componente técnico de un kit.

Al respecto, se hace notar que en el nuevo pliego reivindicatorio se presenta una nueva reivindicación 29, la cual incorpora el contenido de las antiguas reivindicaciones 30 y 31, pero modificadas de forma que no se hace referencia a instrucciones de uso, sino que se caracteriza al kit en términos de dos o más composiciones o elementos diferentes e independientes.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí presentadas, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

5. Suficiencia de la descripción

El examinador objeta en su concepto técnico que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En particular, el examinador señala que el capítulo descriptivo no presenta evidencia con pruebas técnicas que demuestren el desarrollo de un anticuerpo antiidiotípico.

Al respecto, se hace notar que, si bien no concordamos con la opinión del examinador, solo con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, el nuevo pliego reivindicatorio no contiene reivindicaciones dirigidas a la protección de un anticuerpo antiidiotípico, con lo cual es posible manifestar que las reivindicaciones del actual pliego reivindicatorio se encuentran divulgadas de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), cumpliendo así con los requerimientos del artículo 28, literal (e) de la Decisión 486 de 2000.

6. Unidad de invención

El examinador considera que la solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones. Además, considera que los alineamientos de las regiones variables de las cadenas pesadas permiten identificar dos grupos inventivos de acuerdo a los porcentajes de identidad de las secuencias.

Al respecto, se hace notar que, teniendo en cuenta las indicaciones del examinador, el actual pliego reivindicatorio ha sido limitado al concepto inventivo del grupo inventivo 1 identificado por el examinador en su concepto técnico.

Por su parte, las reivindicaciones 30 a 48, identificadas por el examinador en el oficio No. 8315 como pertenecientes al grupo inventivo 2, no se presentan en esta oportunidad, sin que por ello deba entenderse que el solicitante renuncia de manera alguna a la materia allí reclamada. Por el contrario, el solicitante se reserva el derecho de solicitar una divisional de acuerdo con dicho grupo inventivo.

7. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del *"anticuerpo agonista aislado o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD40 humana de la SEQ ID NO.: 75,"* de la antigua reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas descritas en el documento US2014/0120103 (D1).

En particular, el examinador considera que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el anticuerpo anti CD-40 divulgado en el documento D1 consiste en las secuencias de los CDRs.

Sin embargo, el examinador considera que no se evidencia un efecto técnico asociado al incluir las secuencias de los CDRs, ya que no se observan las constantes de afinidad para los anticuerpos C40M105, C40M121 y C40M126 reclamados. Además, considera que para el anticuerpo C40M105 la actividad agonista y de unión hacia CD40 en células B, célula DC o en células HEK-Blue™ es baja, comparada con el control (Págs. 205-206, tablas.23 y 24) y para el anticuerpo C40M126 se evidencia una actividad agonista mínima en las pruebas de activación de DC y no tuvo ningún efecto en las pruebas de disminución transitoria de recuentos plaquetarios (Pág. 215, lins.12-16 Fig. 8).

En este sentido, hacemos notar que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *"una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto

cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación, se procede a destacar las diferencias entre el anticuerpo agonista anti-CD40 de la presente invención y el anticuerpo divulgado en D1, mostrando cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado que no podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el examinador, para así evidenciar la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Como primera medida, se hace notar que la presente invención está dirigida a anticuerpos agonistas que se unen a CD40 y que activan la señalización de CD40 de una manera dependiente de la reticulación. Los anticuerpos de la presente solicitud demostraron una actividad agonista mínima o nula en ausencia de reticulación, por lo tanto, se espera que los anticuerpos tengan un perfil de seguridad mejorado a la vez que mantengan la eficacia en comparación con los anticuerpos que activan CD40 de manera independiente de la reticulación. Los anticuerpos divulgados por D1 (APX005) activan CD40 de una manera independiente de reticulación, como se demuestra en la Figura 10 de D1.

La reticulación se refiere a la multimerización de orden superior de CD40 en las células como resultado de la unión simultánea de un anticuerpo anti-CD40 tanto a CD40 en las células como a FcγRIIb en las células, ya sea *cis* o *trans*. La reticulación da como resultado la inducción de la actividad agonista de CD40, y puede evaluarse *in vitro* mediante el uso de F(ab')₂ antihumano como reticulador.

Se espera que los anticuerpos agonistas reivindicados que se unen específicamente a CD40 humano y que requieren reticulación para su actividad agonista tengan menor una toxicidad potencial inducida por el síndrome de liberación de citocinas (CRS). Se anticipa que las células presentadoras de antígeno circulante (APC) en la periferia (que expresan CD40) tienen menos probabilidades de ser activadas por los anticuerpos agonistas de la invención ya que los anticuerpos necesitan llegar a los tejidos (que contienen una mayor densidad de células que expresan FcγRIIb) para que se produzca una multimerización de orden superior significativa inducida por la reticulación de FcγR, para dar como resultado la activación de células que expresan CD40.

Como se mencionó anteriormente, a diferencia de los anticuerpos de la presente invención, los anticuerpos APX005 divulgados por D1 activan CD40 de manera

independiente de la reticulación. Esto se muestra en la Figura 10 del documento D1 y en el párrafo [0281]. La Figura 10 del documento D1 muestra un aumento de aproximadamente 2 veces en la activación de células dendríticas con APX005 sin reticulación:

"[0281] Con el fin de evaluar la capacidad de APX005 para estimular la maduración de las células dendríticas Como se muestra en la FIG. 10, APX005 indujo una marcada maduración de células dendríticas y su efecto parece más potente que SGN-40 y CD40L. El aumento de la activación de células dendríticas puede conducir a respuestas de células T antitumorales más potentes".

El examinador opina que las regiones de la proteína CD40 a las que se puede unir selectivamente el anticuerpo APX005 están contenidas dentro del mismo epítipo reivindicado por la presente solicitud. El solicitante respetuosamente disiente de esta opinión.

Los anticuerpos de la presente solicitud se unen a los residuos 46-64 y 75-76 de CD40, tal como se describe en la especificación:

El epítipo es conformacional e incluye un tramo continuo de los residuos de aminoácidos 46-64 que forma una horquilla beta y dos residuos más, 75-76, del lazo vecino (numeración de residuos de acuerdo con la SEQ ID NO: 75). Los residuos 46-64 y 75-76 están subrayados en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 75 (CD40 de longitud completa) que se muestra a continuación y se describe en la presente solicitud.

El anticuerpo APX005 divulgado en D1 se une a los residuos 92-107 y 125-144 de CD40 (residuos ⁹²TSEACESVLHRSCSP₁₀₇ y también a un tramo de residuos C-terminales adicionales, residuos ¹²⁵PCPVGFFSNVSSAFEKCHPW₁₄₄ (párrafo [0096] y [0302] en D1). Los residuos ⁹²TSEACESVLHRSCSP₁₀₇. y ¹²⁵PCPVGFFSNVSSAFEKCHPW₁₄₄ están doblemente subrayados en la secuencia de aminoácidos mostrada a continuación Como puede evidenciarse a partir del alineación, APX005 y los anticuerpos de la invención se unen a distintos epítopos de CD40.

CD40 humano de longitud completa (huCD40); SEQ ID NO: 75

MVRLPLQCVLWGCLLTAVHPEPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVS⁹²DCTEFTETEC¹⁰⁷LP
CGESEFLDTWNRETHCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESC
VLHRSCSPGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPW¹²⁵TSCETKDLVVQQAGT¹⁴⁴

NKTDVVCGPQDRLRALVVIPIIFGILFAILLVLVFIKKVAKKPTNKAPHPKQEPQEINFPDDL
PGSNTAAPVQETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQ

Por otra parte, el solicitante respetuosamente disiente de la interpretación del examinador de que para el anticuerpo C40M105, la actividad agonista y de unión hacia CD40 en células B, células DC o células Hek-Blue™ es baja en comparación con el control y que para el anticuerpo C40M126, se evidencia una actividad agonista mínima en las pruebas de activación DC y que no demostró un efecto en las pruebas de disminución transitoria en los recuentos de plaquetas, al menos por las siguientes razones:

- C40M105 demostró una unión y actividad algo disminuidas en comparación con el control; sin embargo, el control utilizado fue el anticuerpo parental C40M9 y, por lo tanto, mientras que la actividad agonista y de unión de C40M105 fue menor frente a la parental, el anticuerpo seguía siendo un potente agonista con valores bajos de CE_{50} en ng/ml para activar células dendríticas y células B, como se muestra en la Tabla 24.
- El anticuerpo C40M126 tiene secuencias de aminoácidos VH/VL idénticas a las de C40M121 y los anticuerpos son idénticos, excepto por una mutación S267E introducida en C40M126. Por lo tanto, se espera que la unión de C40M126 y C40M121 a CD40 sea idéntica. C40M121 es un potente ligante de CD40 y activador de células dendríticas y células B como se describe a continuación. Además, la Figura 7 de la presente solicitud muestra que C40M126 es un activador extremadamente potente de células dendríticas (medido por el aumento de la expresión superficial de HLA-DR).
- C40M121 se une a CD40 con valores de CE_{50} que van de 0.02 a 0.464 μ g/ml, dependiendo de la célula probada (Tabla 23) y activa potentemente las células dendríticas y las células B con un valor de CE_{50} de 0.1852 μ g/ml y 0.0003343 μ g/ml. Por lo tanto, C40M121 es un potente activador independiente de reticulación de células B y células dendríticas.
- Finalmente, el resultado que demuestra un efecto reducido sobre las plaquetas en el mono *cynomolgus* (Figura 8 de la solicitud) sugiere que los anticuerpos utilizados en el estudio *in vivo*, C40M9 y C40M126 inducen menos agotamiento de las plaquetas y niveles más bajos de tormenta de citoquinas en comparación con el anticuerpo de control. El anticuerpo de control en el estudio fue CP-870,893, que es otro agonista independiente de reticulación, como APX005. Los

datos demuestran que los anticuerpos de la presente solicitud tienen propiedades mejoradas que demuestran un agotamiento plaquetario reducido

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio en esta oportunidad y de los argumentos aquí proporcionados, es posible afirmar que el anticuerpo de la presente solicitud, así como las invenciones derivadas del mismo, implican un nivel inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

8. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) Las reivindicaciones de la presente solicitud son claras, concisas y cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) La descripción divulga la invención de las actuales reivindicaciones 1 a 17 de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 29, literal (e) de la Decisión 486;
- iii) La presente solicitud sólo comprende una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 25 de la Decisión 486;
- iv) La presente solicitud no se encuentra anticipada por el estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada *"ANTICUERPOS AGONISTAS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A CD40 HUMANA"* a nombre de JANSSEN BIOTECH INC. y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliera; o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de

Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos", (el subrayado es nuestro).*

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el Artículo 29 de la Constitución Nacional.

9. Anexos

- 9.1** Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye veintinueve **(29)** reivindicaciones.
- 9.2** Comprobante de pago de tasa nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,


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

REIVINDICACIONES

- 1.** Un anticuerpo agonista aislado o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une específicamente a CD40 humana de la SEQ ID NO: 75, que comprende una región variable de cadena pesada (HCDR) 1 de la SEQ ID NO: 5, una HCDR2 de la SEQ ID NO: 10, una HCDR3 de la SEQ ID NO: 18, una región variable de cadena ligera (LCDR) 1 de la SEQ ID NO: 32, una LCDR2 de la SEQ ID NO: 34 y una LCDR3 de la SEQ ID NO: 47.
- 2.** El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo se une a CD40 de la SEQ ID NO: 75 dentro de los residuos de CD40 humana 46-64 y 75-76 de la SEQ ID NO: 75.
- 3.** El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) de las SEQ ID NOs: 62 o 61 y una región variable de cadena ligera (VL) de la SEQ ID NO: 69.
- 4.** El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la VH y la VL de las SEQ ID NOs: 62 y 69, respectivamente.
- 5.** El anticuerpo de la reivindicación 2, que comprende la VH y la VL de las SEQ ID NO: 61 y 69, respectivamente.
- 6.** El anticuerpo de la reivindicación 2, en donde el anticuerpo comprende un marco de cadena pesada derivado de IGHV4-39*01 humana (SEQ ID NO: 73) y un marco de cadena ligera derivado de IGLV2-8*01 humana (SEQ ID NO: 87).

- 7.** El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el anticuerpo es de un isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
- 8.** El anticuerpo de la reivindicación 4, que comprende la cadena pesada y la cadena ligera de las SEQ ID NOs: 129 y 136, respectivamente.
- 9.** El anticuerpo de la reivindicación 4, que comprende la cadena pesada y la cadena ligera de las SEQ ID NOs: 128 y 136, respectivamente.
- 10.** El anticuerpo de la reivindicación 5, que comprende la cadena pesada y la cadena ligera de las SEQ ID NOs: 127 y 136, respectivamente.
- 11.** El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende, además, una mutación en una región Fc.
- 12.** El anticuerpo de la reivindicación 11, en donde la mutación en la región Fc es una mutación S267E, una mutación S267E/I332E, una mutación S267E/L328F, una mutación G236D/S267E o una mutación E233D/G237D/H268D/P271G/A330R/P238D, la numeración de residuos es de acuerdo con el índice EU.
- 13.** El anticuerpo de la reivindicación 11, en donde la mutación en la región Fc es la mutación S267E.
- 14.** El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el anticuerpo es un anticuerpo multiespecífico.
- 15.** El anticuerpo de la reivindicación 14, en donde el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico.

- 16.** Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, unido a un agente citotóxico o un agente de formación de imágenes.
- 17.** Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 18.** Una composición farmacéutica que comprende el inmunoconjugado de la reivindicación 16 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 19.** Un polinucleótido que codifica
 - (i) la VH del anticuerpo de las SEQ ID NOs: 62 o 61,
 - (ii) la VL del anticuerpo de la SEQ ID NO: 69; o
 - (iii) la VH del anticuerpo de las SEQ ID NOs: 62 o 61 y la VL del anticuerpo de la SEQ ID NO: 69.
- 20.** Un polinucleótido que codifica
 - (i) la cadena pesada del anticuerpo de las SEQ ID NOs: 129, 128 o 127,
 - (ii) la cadena ligera del anticuerpo de la SEQ ID NO: 136; o
 - (iii) la cadena pesada del anticuerpo de las SEQ ID NOs: 129, 128 o 127 y la cadena ligera del anticuerpo de la SEQ ID NO: 136.
- 21.** Un polinucleótido que codifica
 - (i) la VH del anticuerpo de las SEQ ID NOs: 102, o 103; y
 - (ii) la VL del anticuerpo de la SEQ ID NO: 110; o
 - (iii) la cadena pesada del anticuerpo de las SEQ ID NOs: 153, 154, o 155; y
 - (iv) la cadena ligera del anticuerpo de la SEQ ID NO: 162.

- 22.** Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 19.
- 23.** Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 20.
- 24.** Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 21.
- 25.** Una línea celular huésped que comprende el vector de la reivindicación 22.
- 26.** Una línea celular huésped que comprende el vector de la reivindicación 23.
- 27.** Una línea celular huésped que comprende el vector de la reivindicación 24.
- 28.** Un método para producir un anticuerpo agonista que se une específicamente a CD40 humana, que comprende cultivar la línea celular huésped de las reivindicaciones 25, 26 o 27 en condiciones en que el anticuerpo se expresa, y recuperar el anticuerpo producido por la línea celular huésped.
- 29.** Un kit que comprende
 - (i) el anticuerpo de las reivindicaciones 3, 4 o 5.
 - (ii) reactivos para detectar el anticuerpo.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0003436

Recibo: 19-110679

Fecha: 27/12/2019

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 358037

CUS: 540882280

Patente PCT

ANTICUERPOS AGONISTAS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A CD40 HUMANA Y MÉTODOS DE USO

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	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600