

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 45869

Ref. Expediente N° NC2020/0007098

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, presentó petición de divisional, la cual fue aceptada para trámite mediante N° NC2020/0007098 para la invención titulada “**MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE COMPRENDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO DE LA FAMILIA DE TNF**”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2015/076528 del 13 de noviembre de 2015.

SEGUNDO: Que la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud N° NC2017/0003212, la cual fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 805 el 20 de septiembre de 2017, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*”.

CUARTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 23 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0007741 el 18 de julio de 2019, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que refieren a una molécula de unión a antígeno que contiene un trímero de ligando de la familia de TNF, que difiere del estado de la técnica más cercano, Müller D. *et al.*, 2008¹, en que dicha molécula comprende: (a) una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a CD19, o una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente al antígeno carcinoembrionario (CEA); (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro, en donde el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL o un fragmento del mismo que están conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo caracterizado por las secuencias de aminoácidos seleccionadas entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 1, 2, 3, 4, 96, 373, 374 y 375, y (c) un dominio Fc de una molécula de inmunoglobulina G (IgG). Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los siguientes efectos técnicos: (i) la construcción 3.1 presentó un 98% de contenido final de monómero con un rendimiento de 8.6 mg/l, la construcción 3.3 presentó un 100% de contenido final de monómero con un rendimiento de 11.3 mg/l, la construcción 3.4 presentó un 99% de contenido final de monómero con un rendimiento de 11.5 mg/l, la construcción 3.5 presentó un 97% de contenido final de monómero con un rendimiento de 13.3 mg/l, la construcción 3.6 presentó un 96% de contenido final de monómero con un rendimiento de 19.9 mg/l; y la

¹ Müller D. *et al.*, 2008. A novel antibody-4-1BBL fusion protein for targeted costimulation in cancer immunotherapy. Journal of immunotherapy, 20081001 Lippincott Williams & Wilkins, US. Vol: 31, Nr: 8, Page(s): 714 – 722. Recuperado desde: 10.1097/CJI.0b013e31818353e9.



Resolución N° 45869

Ref. Expediente N° NC2020/0007098

construcción 4.4 presentó un 99.2% de contenido final de monómero con un rendimiento de 21.2 mg/l (Ejemplo 2 - Págs. 256 y 257, Tabla 74 – Capítulo descriptivo); (ii) las construcciones 3.4 y 3.6 muestran una afinidad de unión a CD19 humano similar a la de la IgG con una K_D (M) de $9.64E-9$ y $1.06E-8$ respectivamente y afinidad de unión a 4-1BB humano con una K_D (M) de $3.4E-7$ y $3.5E-7$ respectivamente (Ejemplo 3- Pág. 260, Tabla 77 – Capítulo descriptivo); (iii) las construcciones biespecíficas 3.1, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 y 4.4 se unieron simultáneamente a 4-1BB humano y a CD19 humano (Ejemplo 3 - Fig. 35 - Capítulo descriptivo); (iv) las construcciones biespecíficas 3.1, 3.3, 3.4, 3.5 y 3.6 se unieron sobre células T CD4+ y células T CD8+ activadas que expresan 4-1BB, respectivamente (Ejemplo 4 - Figs. 36A y 36B, Tabla 78 - Capítulo descriptivo); (v) la construcción 5.4 presentó un 98% de contenido final de monómero con un rendimiento de 1.4 mg/l, la construcción 5.6 presentó un 98% de contenido final de monómero con un rendimiento de 0.4 mg/l, la construcción 5.7 presentó un 97% de contenido final de monómero con un rendimiento de 15 mg/l, y la construcción 5.8 presentó un 96% de contenido final de monómero con un rendimiento de 2 mg/l (Págs. 302 y 303, Tabla 90 – Capítulo descriptivo); (vi) las construcciones 5.4, 5.6, 5.7 y 5.8 se unieron sobre células T CD4+ y células T CD8+ activadas que expresan 4-1BB, respectivamente (Ejemplo 7- Fig. 43, Tabla 94 – Capítulo descriptivo); y (vii) la construcción 5.7 se unió a la línea celular MKN-45 de cáncer gástrico humano y a la línea celular LS180 de adenocarcinoma colorrectal humano (Ejemplo 7- Fig. 44, Tabla 95 – Capítulo descriptivo). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 23 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

QUINTO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0007741 el 18 de julio de 2019, tituló la invención como: “**MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE COMPRENDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO DE LA FAMILIA DE TNF**”. Sin embargo, no se acepta porque este título es muy general y no se relaciona completamente con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, y de acuerdo con el objeto concedido, el título de la invención quedará de la siguiente manera: “**MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO ANTI-CD19 Y ANTI-CEA QUE COMPRENDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO 4-1BB**”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO ANTI-CD19 Y ANTI-CEA QUE COMPRENDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO 4-1BB”.

Clasificación IPC: C07K 14/705, A61K 47/48, C07K 16/46, C12N 15/62, C07K 16/28.

Reivindicaciones: 1 a 23 incluidas en el radicado bajo el N° NC2019/0007741 el 18 de julio de 2019, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Resolución N° 45869

Ref. Expediente N° NC2020/0007098

Domicilio: GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL, SUIZA.

Inventores: Ekkehard MOESSNER, Peter BRUENKER, Claudia FERRARA KOLLER, Sandra GRAU-RICHARDS, Joerg Thomas REGULA, Christian KLEIN, Maria AMANN, Christina CLAUS, Viktor LEVITSKI y Pablo UMAÑA.

Prioridades N°: 14/11/2014, EP, 14193260.8.
3/09/2015, EP, 15183736.6.
2/10/2015, EP, 15188142.2.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2015/076528

Fecha: 13 de noviembre de 2015.

Vigente desde: 13 de noviembre de 2015

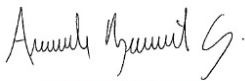
Hasta: 13 de noviembre de 2035.

ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 10 de agosto de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZÁLEZ
Fecha: 2020.08.10
12:01:48 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Una molécula de unión a antígeno que contiene un trímero de ligando de la familia de TNF que comprende
 - a. una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a CD19, en donde moléculas Fab capaces de unirse específicamente a CD19 comprende un dominio VH que comprende (i) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 195 o SEC ID N°: 252, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 196 o SEC ID N°: 253, y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 197 o SEC ID N°: 254, y un dominio VL que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 198 o SEC ID N°: 249, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 199 o SEC ID N°: 250, y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 200 o SEC ID N°: 251, o

una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a antígeno carcinoembrionario (CEA), en donde cada una de las moléculas Fab capaces de unirse específicamente a CEA comprende un dominio VH que comprende (i) la CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 321, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 322, y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 323, y un dominio VL que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 324, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 325, y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 326,
 - 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 están conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende solo un ectodominio de 4-1BBL o un fragmento del mismo y en donde el ectodominio de 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 la reivindicación 1, que comprende
 - a. una o dos moléculas Fab capaces de unirse específicamente a CD19 o a CEA, 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



Resolución N° 45869

Ref. Expediente N° NC2020/0007098

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 4-1BBL 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 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. una o dos moléculas de Fab capaces de unirse específicamente a CD19 o CEA, 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) una o dos moléculas de Fab capaces de unirse específicamente a CD19 o CEA, 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

Resolución N° 45869

Ref. Expediente N° NC2020/0007098

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 dicho miembro 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 la molécula comprende una molécula Fab capaz de unirse específicamente a CD19 o CEA.
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 el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 o un dominio Fc de IgG4.
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 la molécula de unión a antígeno comprende
 - (i) una primera cadena pesada y una primera cadena ligera, comprendiendo ambas una molécula Fab capaz de unirse específicamente a CD19 o CEA,
 - (ii) un primer péptido que comprende dos ectodominios de 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,
 - (iii) 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.
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 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 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.
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 antígeno de célula diana es CD19.
12. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la molécula Fab capaz de unirse específicamente a CD19 comprende un dominio VH que comprende
 - (i) la CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 195 o SEC ID N°: 252, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 196 o SEC ID N°: 253, y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 197 o SEC ID N°: 254, y un dominio VL que comprende
 - (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 198 o SEC ID N°: 249, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC

Resolución N° 45869

Ref. Expediente N° NC2020/0007098

ID N°: 199 o SEC ID N°: 250, y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 200 o SEC ID N°: 251.

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 Fab capaz de unirse específicamente a CD19 comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 201 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 202 o en la que el resto capaz de unirse específicamente a CD19 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.
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 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°: 201 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 202 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 357 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 358, (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.
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 13, 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°: 201 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 202 o una primera cadena pesada que comprende el dominio VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 357 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 358, (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.
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 13, 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°: 209, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 210, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 206, o (ii) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 213, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 214, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 206, o (iii) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 309, una segunda cadena pesada que comprende la



Resolución N° 45869

Ref. Expediente N° NC2020/0007098

secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 310, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 279, o (iv) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 313, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 314, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 279.

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 10, en la que el antígeno de célula diana es CEA.
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 10 o 17, en la que la molécula Fab capaz de unirse específicamente a CEA comprende un dominio VH que comprende (i) la CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 321, (ii) la CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 322, y (iii) la CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 323, y un dominio VL que comprende (iv) la CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 324, (v) la CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 325, y (vi) la CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 326.
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 10, 17 o 18, en la que la molécula Fab capaz de unirse específicamente a CEA comprende una cadena pesada variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 329 y una cadena ligera variable que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 330.
20. 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 o 17 a 19, 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°: 329 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 330, (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.
21. 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 o 17 a 19, 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°: 329 y una primera cadena ligera que comprende el dominio VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 330, (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.
22. La molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de

Resolución N° 45869

Ref. Expediente N° NC2020/0007098

TNF de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o 17 a 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°: 337, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 338, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 334, o (ii) una primera cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 341, una segunda cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 342, y dos cadenas ligeras que comprenden la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 334.

- 23.** 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 22 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

