

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

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 Y UN RESTO DE UNIÓN A PD1".-Clase C07K 14/705. -Expediente número NC2018/0012083.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 21 de abril de 2020, para el cual se solicitó plazo el día 13 de julio del 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° 5220 en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, materia no patentable y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primer lugar, me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un capítulo reivindicatorio modificado que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por la examinadora en la presente acción oficial. Dichas modificaciones se definen a continuación:

- Se modificó la **reivindicación 1** actualmente presentada, la cual ahora reclama una molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando 4-1BB (4-1BBL) en la cual la región hipervariable está definida por las secuencias de aminoácidos de sus 6 CDR's. Esta modificación esta basada en la reivindicación 9 (molécula Fab) y la reivindicación 12 originalmente presentadas. Adicionalmente, las moléculas han sido definidas por tres ectodominios 4-1BBL con secuencias específicas con un ectodominio 4-1BBL ubicado en una cadena peptídica diferente a los otros 2, y un dominio IgG Fc el cual le proporciona a la molécula con un tiempo de vida media suficiente. Estas modificaciones encuentran sustento en la reivindicación 5 originalmente presentada (en donde el ligando de la familia TNF es 4-1BBL) y la reivindicación 2 (dominio Fc).

Por otro lado, el dominio Fc se ha definido además como un dominio Fc de IgG1 que comprende las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice Kabat EU) de acuerdo con la reivindicación 19.

- Se especificó en las **reivindicaciones 6, 7, 13, 14, 15, 20, 21, 26, 29 y 30** actualmente presentadas que el ligando de la familia de TNF es 4-1BBL.
- Se modificaron las **reivindicaciones 6, 7, 13 a 15, 20 a 22 y 26 a 30** con el fin de adaptarse a la reivindicación modificada 1.
- Se reemplazó en las **reivindicaciones 28 y 29** actualmente presentadas, el término "célula hospedadora" por el término "línea celular".
- Se eliminaron las **reivindicaciones 2 a 5, 8 a 12, 16 a 19, 23 a 25 y 31 a 36** actualmente presentadas.
- Se cambió la numeración de las **reivindicaciones 6, 7, 13 a 15, 20 a 22 y 26 a 30** actualmente presentadas, de tal forma que ahora corresponden a las **reivindicaciones 2 a 14**. De manera acorde, se modificaron las dependencias de dichas reivindicaciones.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **14 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a moléculas de unión a antígeno que comprenden un trímero 4-1BBL y una molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1, y que cuentan con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación no amplía de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A METODOS DE TRATAMIENTO Y USOS**

En este aspecto, la examinadora asegura que las reivindicaciones 35 y 36 no son patentables ya que se refieren a un método de tratamiento. Adicionalmente, la examinadora señala que las reivindicaciones 31 a 34 tampoco son patentables ya que reclaman el uso de una molécula o composición.

En este sentido, por favor note que las reivindicaciones objetadas ya no hacen parte del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.

Así, el capítulo reivindicatorio en su totalidad hace referencia a materia patentable de acuerdo con la Decisión 486 del 2000, razón por la cual solicito amablemente sea retirada esta objeción.

5. CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Ahora, con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, la Examinadora afirma lo siguiente:

- *"Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras, toda vez que, no caracteriza de manera autosuficiente el anticuerpo. Se sugiere al solicitante caracterizar estructuralmente el anticuerpo, definiendo las SEQ ID NOs. de las construcciones preferidas de anticuerpos De acuerdo con el sustento en el capítulo descriptivo"*

En primer lugar, me permito señalar las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio en donde, la reivindicación 3 ha sido eliminada y, la reivindicación 1 fue modificada de tal manera que se reclama una molécula de unión a antígeno que comprenden un trímero 4-1BBL y una molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1 la cual esta correctamente definida por las secuencias de aminoácidos de la región hipervariable de la molécula reclamada y las secuencias de los ectodominios del primer y segundo polipéptido que comprende la molécula.

Adicionalmente, por favor note que, la reivindicación 1 incluso especifica las sustituciones de aminoácidos presentes en el dominio Fc de IgG1.

Así, me permito asegurar que la reivindicación modificada 1, es completamente clara y concisa al reclamar una molécula de unión a antígeno que comprenden un trímero 4-1BBL y una molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1.

Por lo tanto, amablemente solicito que esta objeción será retirada.

- *"La reivindicación 2 no es clara porque reclama un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad, las cuales no se caracterizar estructuralmente. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes, considerando el sustento en el capítulo descriptivo."*

"La reivindicación 3, literal b, así como sus reivindicaciones dependientes 4 a 9 no tienen sustento. Toda vez que, caracteriza la molécula de unión a antígeno por diferentes opciones que son excluyentes entre ellas: i) a iii), sin representar ninguna la estructura completa del anticuerpo. Se sugiere modificar la reivindicación, restringiéndose a lo desarrollado en el capítulo descriptivo y que, por lo tanto, presenta sustento."

"La reivindicación 9 no es clara porque caracteriza la molécula por un resultado alcanzar cuando menciona "en donde el resto capaz de unirse específicamente a PD1 es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1". Se sugiere eliminar dicha expresión."

Con respecto a estas objeciones, me permito señalar las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, en donde las reivindicaciones 2 a 4 y 8 a 9 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Adicionalmente, por favor note que las reivindicaciones 6 y 7 son ahora dependientes de la reivindicación 1, y han sido modificadas de conformidad para adaptarse a la nueva reivindicación 1, la cual reclama de manera clara las características técnicas esenciales de una molécula de unión a antígeno que comprenden un trímero 4-1BBL y una molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1.

Teniendo en cuenta lo anterior, amablemente solicito que las objeciones a este respecto sean retiradas.

- *"Las reivindicaciones 14 a 17 no son claras porque no caracterizan estructuralmente el anticuerpo. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes que permitan caracterizar la estructura del anticuerpo, mencionando sus SEQs ID NOs y considerando el sustento en el capítulo descriptivo."*

En relación con esta objeción, me permito reiterar las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, en donde las reivindicaciones 16 y 17 fueron eliminadas. Adicionalmente, por favor note que las reivindicaciones 14 y 15 (nuevas reivindicaciones 5 y 6) son ahora dependientes de la reivindicación 1, la cual está caracterizada estructuralmente de manera clara y completa ya que presenta las secuencias de aminoácidos de los 6 CDR's de la región hipervariable.

Por otro lado, las reivindicaciones 14 y 15 además fueron modificadas de tal manera que se incluyeron las secuencias de aminoácidos de los ectodominios del primer y segundo péptido que comprenden la molécula de unión a antígeno que contiene trímero 4-1BBL.

De esta manera, las reivindicaciones 14 y 15 caracterizan de manera clara estructuralmente el anticuerpo reclamado.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito amablemente que se den por superadas las objeciones a este respecto.

- *"La reivindicación 18 no es clara porque incluye un resultado alcanzar cuando menciona "que reduce la unión a un receptor de Fc". Se sugiere eliminar dicha expresión."*

Con relación a esta objeción, me permito señalar que dicha reivindicación ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto, dicha objeción queda completamente superada.

- *"La reivindicación 28 no es clara porque se encabeza como "una célula hospedadora". Se sugiere reemplazar por línea celular, considerando el sustento en el capítulo descriptivo."*

Con respecto a esta objeción, por favor note que la reivindicación 28 (nueva reivindicación 12) ha sido modificada de conformidad con lo sugerido por la examinadora, de manera que se reemplazó el término "célula hospedadora" por "línea celular".

De esta manera, esta objeción queda completamente superada.

Teniendo en cuenta que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso, solicito amablemente que se considere superada esta objeción.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera por completo las objeciones de la Señora Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

Por último, la examinadora afirma que la materia reclamada no cumple con los requisitos de patentabilidad, en particular el requisito de nivel inventivo, basándose en lo siguiente:

6.1. **Argumentos de la examinadora**

La examinadora objeta el nivel inventivo de la presente solicitud a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** "*Combination of 4-1BB Agonist and PD-1 Antagonist Promotes Antitumor Effector/Memory CD8 T Cells in a Poorly Immunogenic Tumor Model*" (Chen S. et al., Cancer Immunology Research) y **D2** "*Combination immunotherapy with 4-1BB activation and PD-1 blockade enhances antitumor efficacy in a mouse model of subcutaneous tumor*" (Shindo Y. et al., Anticancer Research).

La examinadora afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque describe una molécula anti-4-1-BB / anti-PD-1 para

terapia antitumoral inmunogénica y el efecto inmunoterapéutico de la combinación de actividad anti 4-1BB y anti-PB-1 en relación con el tratamiento del cáncer.

En opinión de la examinadora, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y la molécula descrita en **D1** es que, en la primera, se menciona un primer y segundo polipéptido que está unido por un enlace disulfuro.

La examinadora afirma que no existe efecto técnico asociado a la adición de estos polipéptidos ya que no se caracteriza la molécula estructuralmente y no se enseña un efecto ni pruebas técnicas de las construcciones que presentan mayor estabilidad, eficacia y toxicidad reducida frente al estado de la técnica.

Por tanto, la examinadora considera que el problema técnico objetivo de esta invención es ¿cómo modificar la molécula de unión antígeno conocido en D1 con el fin de obtener una molécula alternativa que combine los efectos del anticuerpo anti-PD1 como del anticuerpo para 4-1BB para tratamiento antitumoral?

Sin embargo, la examinadora afirma que **D2** divulga la inclusión de moléculas que combinan los efectos de los anticuerpo anti-PD1 y anti-4-1BB para el tratamiento antitumoral.

En consecuencia, la examinadora concluye que una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir moléculas que combinen los efectos de anticuerpo anti-PD1 y anti-4-1BB, en vista de las enseñanzas de D2 en el documento D1, con el fin de llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo que la considera obvio.

Además, la examinadora considera que las reivindicaciones 2 a 30 no tienen características que otorguen nivel inventivo a la solicitud por lo que considera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por la examinadora no enseñan, sugiere ni anticipa la molécula reclamada y sus ventajosas propiedades técnicas.

6.2. Argumentos del solicitante

En primer lugar, me permito resaltar que el problema técnico que pretendía resolver la presente solicitud consistía en la provisión de un anticuerpo bloqueador de PD1 mejorado que se combina directamente con el agonista 4-1BB que mejora la activación de las células T.

Para solucionar dicho problema, la presente solicitud proporciona una molécula que comprende un anticuerpo de bloqueo de PD-1 específico PD1-0103 que muestra un aumento de la secreción de IFN- γ en comparación con los anticuerpos de la técnica anterior, un trímero 4-1BBL estable y un dominio Fc de IgG1 que comprende mutaciones de aminoácidos para reducir la unión a receptores Fc de modo que se puede evitar la activación sistémica de 4-1BB no dirigida en ausencia de células tumorales que expresan PD-1.

De esta manera, la molécula reclamada se define mediante las nuevas reivindicaciones 1 a 14. Así, la nueva reivindicación 1 recita:

"Una molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando 4-1BB (4-1BBL) que comprende

- (a) al menos una molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1 que comprende un dominio VH que comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 13, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 14, y (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y un dominio VL que comprende (iv) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17 y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;*
- (b) un primer polipéptido que contiene un primer dominio constante de cadena pesada (CH1) o un dominio de cadena ligera constante (CL) y un segundo polipéptido que contiene un dominio CL o CH1, respectivamente, en el que el segundo polipéptido está unido al primer polipéptido por un enlace disulfuro entre el dominio CH1 y CL, en donde la molécula se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de 4-1BBL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8 que están conectadas entre sí y al dominio CH1 o CL mediante un enlazador peptídico y en que el segundo polipéptido comprende un ectodominio de 4-1BBL que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada de la grupo que consta de SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8 conectado a través de un péptido enlazador al dominio CL o CH1 de dicho polipéptido, y*
- un dominio Fc de IgG1 que comprende las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice Kabat EU) un dominio Fc de IgG1 que comprende las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G (numeración según el índice Kabat EU)."*

En este sentido, la materia reclamada corresponde a una molécula de unión a antígeno que contiene un ligando específico (4-1BBL) de la familia de ligando TNF, la cual tiene características estructurales bien definidas, incluido las secuencias de aminoácidos de la región hipervariable y las secuencias de aminoácidos de los ectodominios 4-1BBL que están fusionados a un dominio CH1 o CL.

Asimismo, y como se demuestra a lo largo de la descripción de la solicitud, estos compuestos demostraron una actividad metabólica sobresaliente y una baja toxicidad, la cual se caracteriza por ser una propiedad técnica impredecible.

6.2.1. En relación al efecto técnico de los compuestos reclamados

A este respecto, la examinadora afirma que, en comparación con los datos reportados en el documento **D1**, la molécula reclamada no muestra ninguna superioridad ni ventaja técnica. Por tanto, la examinadora particularmente afirma que la adición de un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre si mediante un enlace disulfuro, caracterizado por que dichos polipéptidos comprenden 2 ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF no enseña un efecto ni pruebas técnicas de que dichas construcciones presentan mayor estabilidad, eficacia y toxicidad reducida.

En este sentido, me refiero a las figuras 18A-18D, las cuales muestran un ensayo de células indicadoras de activación de NFκB. Como se puede observar, en las figuras 18A y 18B, se demuestra que en ausencia de células que expresan PD1, no se observó una activación de NFκB, mientras que en las figuras 18C y 18D se observa que las moléculas desencadenaron muy bien la activación de la ruta de señalización de NFκB en presencia de células tumorales que expresan PD1.

Para su mejor referencia, las figuras 18A-18D se reproducen a continuación:

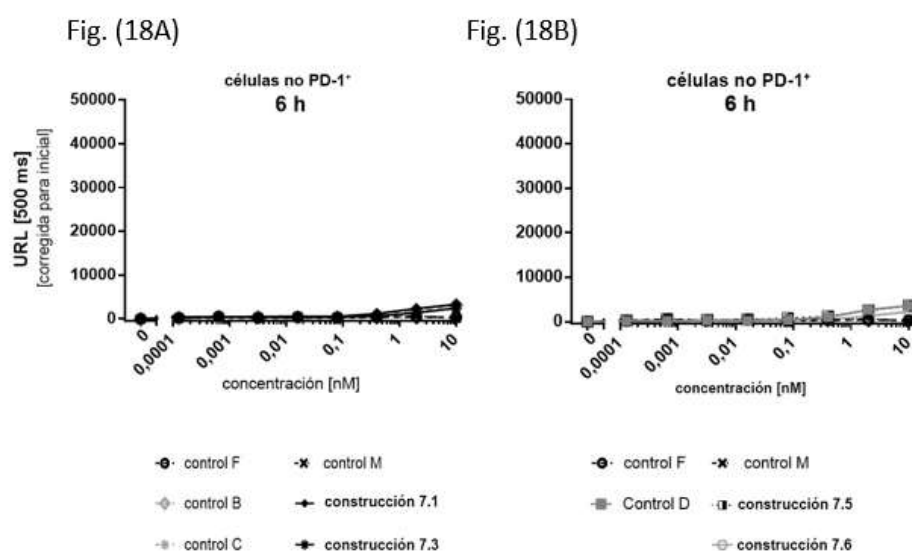


Fig. (18C)

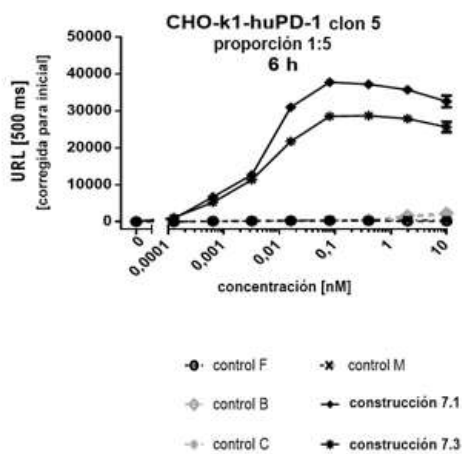
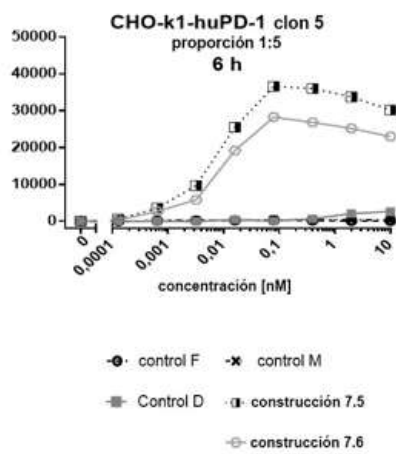


Fig. (18D)



Como se puede observar, las figuras 18C y 18D muestran claramente que las moléculas con las estructuras reclamadas en el capítulo reivindicatorio modificado, en donde los ectodominios 4-1BBL están fusionados a un dominio CH1 o CL (compuestos 7.1 y 7.5) muestran una activación de NF κ B ligeramente más alta en el ensayo de células reporteras que las moléculas con los ectodominios 4-1BBL fusionados por el carbono terminal a los dominios CH3 del dominio Fc IgG1.

Por consiguiente, los datos comparativos de la solicitud muestran que los ectodominios de 4-1BBL los cuales están fusionados a un dominio CH1 o CL tienen propiedades técnicas superiores a los compuestos en D1.

6.2.2. En relación al documento D1

El documento **D1** citado por la examinadora divulga la combinación de un agonista 4-1BB (anti-ratón 4-1BB mAb clon MAB9371) con un antagonista de PD-1 (rata anti-ratón PD-1 mAb clon RMP1-14) y comparó la actividad antitumoral de esta combinación con una combinación de PD-1/LAG-3 en el modelo de ratón de melanoma B16F10 pobremente inmunogénico. En el modelo de ratón C57BL/6 se demostró además que la combinación de los anticuerpos 4-1BB y PD-1 no mostraba señales de seguridad adicionales y solo aumentaba mínimamente la gravedad de la toxicidad conocida en relación con el agonista 4-1BB solo.

Por tanto, a pesar del alcance de las enseñanzas de D1, las moléculas reclamadas por la presente solicitud no están englobados por la misma.

Asimismo, por favor note que la molécula ahora reivindicada comprende al menos una molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1, un dímero 4-1BBL y un monómero 4-1BBL y un dominio Fc de IgG1 con las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G.

De esta manera, me permito señalar que, la construcción específica de la molécula permite la formación estable de un trímero 4-1BBL dirigido a PD-1. Adicionalmente, **el dominio Fc de IgG1 confiere propiedades farmacocinéticas favorables a la molécula, en particular una semivida sérica prolongada.**

Además, las sustituciones de aminoácidos L234A, L235A y P329G anulan la unión al receptor Fcγ, lo que significa que la reticulación con la diana del tumor (PD1) es necesaria para que la molécula sea activa. **Por tanto, la molécula reivindicada posee suficiente estabilidad para ser farmacéuticamente activa y, al mismo tiempo, carece de la toxicidad sistémica que se observa con los anticuerpos agonistas 4-1BB.**

Adicionalmente, por favor note que, la molécula reclamada comprende el anticuerpo de bloqueo de PD-1 PD1-0103, el cual, este anticuerpo demostró una fuerte actividad inmunomoduladora potenciando la secreción de IFN-γ en el ensayo de células inmunes de reacción de linfocitos mixtos (MLR) como se describe en el Ejemplo 1.3.

De esta manera, la comparación con los anticuerpos anti-PD1 nivolumab y pembrolizumab mostró que PD1-0103 era más potente para mejorar la activación de las células T y la secreción de IFN-γ que esos anticuerpos.

Por otro lado, me permito señalar que, el documento D1 describe la combinación de un anticuerpo agonista simple de ratón 4-1BB con un anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón el cual mostró que esta combinación era activa en el modelo de ratón con melanoma B16F10.

Sin embargo, el documento D1 afirma que se observó una gravedad mínimamente aumentada de la toxicidad conocida del agonista 4-1BB solo. Esto significa que la combinación de los dos anticuerpos mejora la eficacia antitumoral en el tratamiento del melanoma, no obstante, no se resuelve el problema de toxicidad con los anticuerpos 4-1BB en todas las especies, incluidos los ratones. Además, me permito señalar que, los anticuerpos 4-1BB también causan toxicidad hepática en ratones.

Por lo tanto, es claro que la molécula reclamada en la presente solicitud no es obvia a la luz de las enseñanzas del documento D1

6.2.3. En relación con el documento D2

Por otro lado, el documento **D2** citado por la examinadora, describe que la combinación de un mAb 4-1BB anti-ratón agonista (3H3) con mAb anti-ratón PD-1 antagonista (RMP1-14) condujo a un rechazo completo del tumor en ratones inyectados con células tumorales CT26.

En este sentido, los autores llegaron a la conclusión de que el anti-4-1BB solo, induce Treg y MDSC en los ganglios linfáticos y el bazo, lo que da como resultado la inducción de inhibidores inmunes como PD-1 y el bloqueo de PD-1 luego induce una fuerte inmunidad en el microambiente del cáncer.

Por lo tanto, el documento D2 especula que el anticuerpo 4-1BB es activo induciendo PD1 y mejorando así la actividad del anticuerpo PD-1.

Por el contrario, **la molécula de la presente invención solo activará 4-1BB mediante reticulación una vez que la molécula se una a PD-1 (es decir, al revés).** Por tanto, la molécula reivindicada activará específicamente las células T una vez que esté presente PD-1, es decir, en el entorno del tumor.

De esta manera, me permito señalar que, las enseñanzas de D2 incluso alejaría al experto en la materia de proporcionar una molécula agonista de 4-1BB que solo actuará cuando PD1 ya esté presente.

Teniendo en cuenta que el documento **D1** no indica una mejora en la toxicidad, sino que, por el contrario, la molécula reclamada muestra en los estudios un mínimo aumento de la gravedad de la toxicidad conocida en relación con el agonista 4-1BB solo, y por otro lado, que el documento **D2** sugiera un mecanismo de acción para el anticuerpo 4-1BB completamente diferentes al divulgado en la presente solicitud, es claro que el nuevo capítulo reivindicatorio es inventivo sobre la técnica anterior.

Por lo tanto, me permito señalar que, la persona normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna de usar las enseñanzas del arte previo, ya sea de manera individual o en combinación de estos documentos para llegar a la materia reclamada en la presente solicitud.

Además, como ya quedo demostrado, las diferencias entre la presente solicitud y las moléculas divulgadas en el documento D1 presentan un efecto técnico inesperado y sorprendente.

Por lo tanto, la materia reclamada cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486 y, en consecuencia, debe otorgarse el privilegio de patente para la misma.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar moléculas de unión a antígeno que comprenden un trímero 4-1BBL y una molécula Fab capaz de unirse

específicamente a PD1 cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado por la Señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

8. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **5220**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

9. Anexo al presente memorial:

- Copia de las páginas **246 a 250** correspondiente al **capítulo reivindicatorio modificado** conforme a la Sección 4 del presente memorial, **constituido por 14 reivindicaciones.**

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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