

P-16642

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0001114**

Solicitud de patente a nombre de **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**

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 PHARMACEUTICA NV, domiciliada en Beerse, Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **7413** notificado mediante notificación electrónica el 24 de junio de 2020, relacionado con el primer concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el 17 de septiembre de 2020, 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 treinta y cinco (35) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se modificó la antigua reivindicación 1 incorporando las secuencias de los 3 CDR de la cadena ligera, de acuerdo a las características técnicas de la antigua reivindicación 2. Se hace notar que las secuencias del numeral e, f, j y k fueron ajustadas de acuerdo con la información divulgada en la tabla 1 de la descripción de la solicitud para los clones GC5B382, GC5B379, GC5B370/GC5B598 y GC5B602 respectivamente.

- 1.2** Las antiguas reivindicaciones 3 a 5, 52 a 61 y 65 no se presentan en esta oportunidad.
- 1.3** Se corrigió el error en una de las secuencias de la antigua reivindicación 7, que ahora corresponde a la reivindicación 3, de acuerdo con la información divulgada en la tabla 29
- 1.4** Se modificación las antiguas reivindicaciones 24 a 26 y 49 a 32, que corresponden a las nuevas reivindicaciones 20 a 22 y 30 a 32, con el propósito de hacer claridad en que la materia reivindicada corresponde a una línea celular.
- 1.5** Se modificó la antigua reivindicación 27, que corresponde a la nueva reivindicación 23, incorporando las características técnicas de las antiguas reivindicaciones 28 a 42, con el propósito de definir el anticuerpo biespecífico en términos de la secuencias HC1, HC2, LC1 y LC2 que lo conforman.
- 1.6** Las demás reivindicaciones fueron modificadas solo para ajustar su numeración y dependencia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 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, y teniendo en cuenta la amable sugerencia del examinador, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

“ANTICUERPOS ANTI-GPRC5D Y MOLÉCULAS DE UNIÓN BIESPECÍFICAS QUE SE
UNEN A GPRC5D Y CD3”

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas menor que el presentado anteriormente.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se presenta el recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

En caso de considerar que es necesario realizar un nuevo examen de patentabilidad, agradecemos notificarnos al respecto para proceder a realizar el pago correspondiente.

4. El objeto de la solicitud no está exceptuado de patentabilidad

El solicitante manifiesta que el nuevo capítulo reivindicatorio no contiene las antiguas reivindicaciones 52 a 61 señaladas por el examinador como materia exceptuada de patentabilidad, por lo cual es posible manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio no busca protección para métodos de tratamiento terapéutico aplicados a los seres humanos o a animales, de manera que no se encuentra excluida de patentabilidad por el Artículo 20 literal (d) de la Decisión 486/00.

5. Claridad, concisión y sustento de las nuevas 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.

6. Unidad de invención

En cuanto a la objeción de examinador de 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, el solicitante manifiesta que los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno específicos para GPRC5D de la invención comparten un concepto común inventivo dado que unen GPRC5D humano y GPRC5D de mono cynomolgus (SEQ ID NO: 22 o la SEQ ID NO: 23). Por el contrario, los anticuerpos divulgados en D1 unen solo GPRC5D humano.

Adicionalmente, los anticuerpos anti-GPRC5D de la invención no solo mostraron unión contra GPRC5D humano y de cyno, sino que además resultaron funcionales cuando se generaron como CD3 biespecíficos (ver tabla 21). Igualmente, los anticuerpos anti-GPRC5D mostraron citotoxicidad dependiente del anticuerpo con una potencia de entre

2 pM y 27,7 nM (ver Tabla 31) y citotoxicidad mediada por células T de células H929 de entre 0.15 nM y >10 nM.

En consecuencia, es posible afirmar que la solicitud hace referencia a un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo de acuerdo con el requisito del artículo 25 de la Decisión 486.

7. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad del anticuerpo GPRC5D-R α x CD3 aislado biespecífico que comprende de la antiguas reivindicación 27 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento D1 (WO2016090349, titulado: "*Antibodies targeting g-protein*"). El examinador no presenta objeción en cuanto a las antiguas reivindicaciones dependientes 28 a 42.

A este respecto, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Por lo tanto, si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes.

Esto se conoce como NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo divulgado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo, mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación del estado de la técnica.

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.
- Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido, sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce este despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida de forma TOTAL Y ABSOLUTA en el estado de la técnica divulgado en el documento D1 o D2, lo cual no sucede con los elementos de la presente solicitud.

Como primera medida, se hace notar que, de acuerdo con las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, la nueva reivindicación 23 reclama:

*"Un anticuerpo GPRC5D-Ra x CD3 aislado biespecífico que comprende:
una primera cadena pesada (HC1);
una segunda cadena pesada (HC2);
una primera cadena ligera (LC1); y
una segunda cadena ligera (LC2),
en donde la HC1 y la LC1 se aparean para formar un primer sitio de unión al antígeno que se une específicamente a CD3, y la HC2 y la LC2 se aparean para formar un segundo sitio de unión al antígeno que se une específicamente a GPRC5D, o un fragmento de unión biespecífico GPRC5D x CD3 de este;
en donde HC1 comprende la SEQ ID NO: 25 y LC1 comprende la SEQ ID NO: 26,
y
a. HC2 comprende la SEQ ID NO: 52 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 56,
b. HC2 comprende la SEQ ID NO: 53 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 56 (...),*

Por consiguiente, la nueva reivindicación 1 especifica que el anticuerpo GPRC5D-Ra x CD3 aislado biespecífico comprende las combinaciones específicas de secuencias HC y LC2 de las antiguas reivindicaciones dependientes 28 a 42, para las cuales el examinador no presento objeciones de novedad.

8. Nivel Inventivo

El examinador señala en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del *"anticuerpo aislado o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une específicamente a GPRC5D"* de la antigua reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas descritas en el documento WO2016090349, titulado *"Antibodies targeting g-protein"* (D1).

En particular, el examinador señala que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo aislado o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une a GPRC5D divulgado de D1 consiste en las secuencias de aminoácidos

específicas que caracterizan las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) contenidas en la región variable de la cadena pesada (VH) del anticuerpo anti-GPRC5D reclamado, sin embargo considera que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia puesto que considera que la reivindicación independiente no define adecuadamente las características técnicas esenciales estructurales del anticuerpo anti-GPRC5D reclamado, es decir mencionando la estructura aminoácida completa que caracteriza la cadena ligera y la cadena pesada; o a partir de la estructura aminoácida de la VL y de la VH; o mencionando la estructura aminoácida de los 6 CDRs comprendidos en la VL y la VH. Por lo tanto, indica que no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Al respecto, se hace notar que de acuerdo con las reivindicaciones presentadas en esta oportunidad, la nueva reivindicación 1 define el anticuerpo anti-GPRC5D en términos de las secuencias de aminoácidos que conforman sus 6 CDRs, de acuerdo con la información divulgada en la Tabla 1 de la solicitud como fue presentada originalmente, de forma que es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada. Los anticuerpos anti-GPRC5D de la invención que comprende las combinaciones de 6 CDRs reivindicadas no solo mostraron unión contra GPRC5D humano y de cyno, sino que además resultaron funcionales cuando se generaron como CD3 biespecíficos (ver tabla 21). Igualmente, los anticuerpos reivindicados mostraron citotoxicidad dependiente del anticuerpo con una potencia de entre 2 pM y 27,7 nM (ver Tabla 31) y citotoxicidad mediada por células T de células H929 de entre 0.15 nM y >10 nM.

Asimismo, el examinador señala en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del "anticuerpo GPRC5D-Ra x CD3 aislado biespecífico," de la antigua reivindicación 28 a la luz de las enseñanzas descritas en el documento WO2016090349, titulado "Antibodies targeting g-protein" (D1), en combinación con las enseñanzas descritas en el documento WO2016036935, titulado "CD123 binding agents and uses" (D2).

En particular, el examinador señala que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 28 y el anticuerpo biespecífico GPRC5D/CD3 aislado divulgado de D1 consiste en las secuencias de aminoácidos específicas que caracterizan la primera cadena pesada (HC1) y la primera cadena ligera (LC1) que se aparean para formar un primer sitio de unión a antígeno que se une específicamente a CD3. Sin embargo, considera que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia puesto que la reivindicación no define adecuadamente las características técnicas esenciales estructurales del anticuerpo biespecífico GPRC5D/CD3 reclamado, es decir indicando las secuencias de aminoácidos completas (Con su respectivo SEQ ID No.) que caracterizan los siguientes dominios de unión: (i) primera cadena pesada (HC1); (ii) segunda cadena

pesada (HC2); (iii) primera cadena ligera (LC1); y (iv) segunda cadena ligera (LC2). Por lo tanto, considera que no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Al respecto, se hace notar que de acuerdo con las reivindicaciones presentadas en esta oportunidad, la nueva reivindicación 23 define el anticuerpo anti-GPRC5D en términos de las secuencias de aminoácidos completas que caracterizan los siguientes dominios de unión, de acuerdo con la información divulgada en la descripción de la solicitud como fue presentada originalmente, de forma que es posible asocial los datos de la descripción a la materia reclamada.

Los anticuerpos biespecíficos reclamados inducen la activación in vitro de células T humanas con una EC_{50} menor que aproximadamente 0,22 nM y activan linfocitos T de MNC derivados de pacientes con mieloma múltiple (ver Tabla 27 y Figuras 15A y 15B).

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, implica un nivel inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

9. Conclusiones

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

- i) Las modificaciones aquí presentadas cumplen con las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- i) La materia del nuevo pliego reivindicatorio no se encuentra excluida de patentabilidad por el Artículo 20 literal (d) de la Decisión 486.
- ii) La solicitud hace referencia a un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo de acuerdo con el requisito del artículo 25 de la Decisión 486.
- iii) El título de la solicitud se ajusta a las disposiciones del Artículo 27, literal (d) de la Decisión 486.

- iv) La invención no está comprendida en el estado de la técnica, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 16 de la Decisión 486.
- v) La invención de la presente solicitud no hubiese resultado obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "ANTICUERPOS ANTI-GPRC5D Y MOLÉCULAS DE UNIÓN BIESPECÍFICAS QUE SE UNEN A GPRC5D Y CD3" a nombre de JANSSEN PHARMACEUTICA NV 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.

10. Anexos

10.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye treinta y cinco (35) reivindicaciones.

10.2 Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Reivindicaciones

1. Un anticuerpo aislado o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une específicamente a GPRC5D que comprende:

a. una región determinante de complementariedad 1 (CDR1) de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19;

b. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19;

c. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20;

d. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15, una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21;

e. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98, una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 78 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 80;

f. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia

de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19;

g. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 73, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20;

h. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20;

i. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, una CDR2 de cadena ligera que tiene la

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20;

j. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 75, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98, una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 78 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 80;

k. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15, una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21;

l. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95, una CDR2 de cadena ligera que tiene la

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 79 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 81; o

m. una CDR1 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66, una CDR2 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71 y una CDR3 de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 77, una CDR1 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15, una CDR2 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18 y una CDR3 de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región de cadena VH comprende las SEQ ID NOS.: 52, 53 u 83 pareadas con una región de cadena VL que comprende la SEQ ID NO: 56.

3. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región de cadena VH comprende las SEQ ID NOS.: 54, 84, 85, 86 o 91 pareadas con una región de cadena VL que comprende la SEQ ID NO: 57.

4. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región de cadena VH comprende las SEQ ID NOS.: 55 u 88 pareadas con una región de cadena VL que comprende la SEQ ID NO: 58.

5. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región de cadena VH comprende las SEQ ID NOS.: 82 u 87 pareadas con una región de cadena VL que comprende la SEQ ID NO: 92.

6. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región de cadena VH comprende la SEQ ID NO: 89 pareada con una región de cadena VL que comprende la SEQ ID NO: 93.
7. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región de cadena VH comprende la SEQ ID NO: 91 pareada con una región de cadena VL que comprende la SEQ ID NO: 94.
8. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22.
9. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno humano.
10. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es recombinante.
11. El fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde el fragmento de unión al antígeno es un fragmento Fab, un fragmento Fab2 o un anticuerpo de cadena simple.
12. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este son del isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

13. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 es un isotipo IgG1 o IgG4.
14. El anticuerpo de la reivindicación 13 en donde IgG1 tiene una sustitución de K409R en su región Fc.
15. El anticuerpo de la reivindicación 13 en donde la IgG1 tiene una sustitución F405L en su región Fc.
16. El anticuerpo de la reivindicación 12 o 13 en donde la IgG4 tiene una sustitución F405L y una sustitución R409K en su región Fc.
17. El anticuerpo de la reivindicación 12, que comprende, además, una sustitución S228P, una sustitución L234A y una sustitución L235A en su región Fc.
18. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une específicamente a GPRC5D humano y reacciona de manera cruzada con GPRC5D de mono cynomolgus.
19. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 18 en donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno induce ADCC *in vitro* con EC₅₀ de menos de aproximadamente 28 nM.
20. Una línea celular que expresa el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.
21. La línea celular de la reivindicación 20 en donde la célula es una hibridoma.
22. La línea celular de la reivindicación 20 en donde el anticuerpo se produce de manera recombinante.

23. Un anticuerpo GPRC5D-Ra x CD3 aislado biespecífico que comprende:

una primera cadena pesada (HC1);

una segunda cadena pesada (HC2);

una primera cadena ligera (LC1); y

una segunda cadena ligera (LC2),

en donde la HC1 y la LC1 se aparean para formar un primer sitio de unión al antígeno que se une específicamente a CD3, y la HC2 y la LC2 se aparean para formar un segundo sitio de unión al antígeno que se une específicamente a GPRC5D, o un fragmento de unión biespecífico GPRC5D x CD3 de este;

en donde HC1 comprende la SEQ ID NO: 25 y LC1 comprende la SEQ ID NO: 26, y

- a. HC2 comprende la SEQ ID NO: 52 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 56,
- b. HC2 comprende la SEQ ID NO: 53 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 56,
- c. HC2 comprende la SEQ ID NO: 54 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 57,
- d. HC2 comprende la SEQ ID NO: 55 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 58,
- e. HC2 comprende la SEQ ID NO: 82 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 92,
- f. HC2 comprende la SEQ ID NO: 83 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 56,
- g. HC2 comprende la SEQ ID NO: 84 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 57,
- h. HC2 comprende la SEQ ID NO: 85 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 57,
- i. HC2 comprende la SEQ ID NO: 86 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 57,
- j. HC2 comprende la SEQ ID NO: 87 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 92,
- k. HC2 comprende la SEQ ID NO: 88 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 58,
- l. HC2 comprende la SEQ ID NO: 89 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 93,

- m. HC2 comprende la SEQ ID NO: 91 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 94,
o
 - n. HC2 comprende la SEQ ID NO: 85 y LC2 comprende la SEQ ID NO: 57.
24. El anticuerpo biespecífico GPRC5D x CD3 o fragmento de unión biespecífico de la reivindicación 23 en donde el anticuerpo o fragmento de unión biespecífico son del isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
25. El anticuerpo biespecífico GPRC5D x CD3 o fragmento biespecífico de unión de la reivindicación 24 en donde el anticuerpo o fragmento biespecífico de unión es el isotipo IgG4.
26. El anticuerpo biespecífico GPRC5D x CD3 o fragmento de unión biespecífica de la reivindicación 23 en donde el anticuerpo o fragmento de unión biespecífica de este se une a GPRC5D en la superficie de las células de mieloma humano.
27. El anticuerpo biespecífico GPRC5D x CD3 o fragmento de unión biespecífica de la reivindicación 23 en donde el anticuerpo o fragmento de unión biespecífica de este se une a GPRC5D en la superficie de las células de mieloma múltiple humano.
28. El anticuerpo biespecífico GPRC5D x CD3 o fragmento de unión biespecífica de la reivindicación 23 en donde el anticuerpo o fragmento de unión biespecífica induce la activación in vitro de células T humanas con una EC_{50} menor que aproximadamente 0,22 nM.
29. El anticuerpo biespecífico GPRC5D x CD3 o fragmento de unión biespecífico de la reivindicación 23 en donde el anticuerpo o fragmento de unión

biespecífico induce la citotoxicidad in vitro dependiente de células T de células que expresan GPRC5D con una EC_{50} de menos de aproximadamente 0,89 nM.

30. Una línea celular que expresa el anticuerpo o fragmento de unión biespecífica de las reivindicaciones 23 a 29.

31. La línea celular de la reivindicación 30 en donde la célula es una hibridoma.

32. La línea celular de la reivindicación 31 en donde el anticuerpo o fragmento de unión biespecífico se produce de manera recombinante.

33. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico GPRC5D x CD3 o fragmento de unión biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29 y un portador farmacéuticamente aceptable.

34. Un método para generar el anticuerpo biespecífico GPRC5D x CD3 o fragmento de unión biespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29 mediante el cultivo de la línea celular de una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32.

35. Un polinucleótido sintético aislado que codifica la HC1, la HC2, la LC1 o la LC2 del anticuerpo biespecífico GPRC5D x CD3 o fragmento de unión biespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0001114
Recibo: 20-88792
Fecha: 04/11/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 461740
CUS: 790411075

Patente PCT
ANTIANTICUERPOS GPRC5D, MOLÉCULAS DE UNIÓN AL ANTÍGENO BIESPECÍFICAS QUE SE UNEN A
GPRC5D Y CD3, Y USOS DE ESTAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000