

Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Solicitud de Privilegio para Patente de invención
Título: ANTICUERPO QUIMÉRICO, BIESPECÍFICO, BIVALENTE
QUE COMPRENDE UN HETERODÍMERO BASADO EN
CMH O PROTEÍNAS SIMILARES A CMH
Solicitante: JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD"
Exp. No.: NC2024/0002848
Asunto: Respuesta a requerimiento No. 6.083 de 2024.

JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 99.678 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando como apoderado de la sociedad **JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD"**, por medio del presente escrito me permito dar respuesta al requerimiento de la referencia de la siguiente forma:

1. Documento de cesión de derechos

Con el objetivo de atender lo requerido por su Despacho, allego al expediente documento de cesión de derechos debidamente diligenciado.

2. Pago por reivindicaciones adicionales

Así mismo, adjunto recibo de pago correspondiente por concepto de reivindicaciones adicionales.

Resuelta la objeción presentada, amablemente solicito se continúe con el trámite y se autorice la publicación de la solicitud en la gaceta de propiedad industrial.

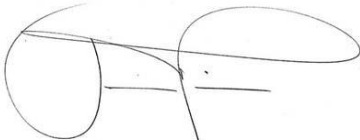
ANEXOS

1. Documento de cesión de derechos
2. Reivindicaciones
3. Recibo de pago

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Calle 83ª No. 23-90 de esta ciudad.

Cordialmente,



JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ

C.C. No. 13.491.525

T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J.

ПЕРЕДАЧА ПРАВ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

1. ЛЕГОЦКИЙ Сергей Александрович; ул. Татьяны Макаровой, д. 6, кв. 140 Москва, 111675 (РФ), 2. НАЗАРЕНКО Ольга Викторовна; ул. Железнодорожная, д. 26, кв. 59 Гп Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., 188663 (РФ), 3. ДАНИЛОВ Максим Андреевич; б-р Разведчика, д. 2, корп. 2, кв. 77 Петергоф, Санкт-Петербург, 198516 (РФ), 4. БАРАНОВСКАЯ Марианна Дмитриевна; ул. Парковая, д. 14, корп. 5, стр. 1, кв. 103 Петергоф, Санкт-Петербург, 198510 (РФ), 5. ПОЛЯКОВ Дмитрий Николаевич; ул. Парковая, д. 14, корп. 5, стр. 1, кв. 104 Петергоф, Санкт-Петербург, 198510 (РФ), 6. ВАЛИАХМЕТОВА Эльвира Раисовна; ул. Лесная, д. 12, кв. 94 Кумертау, Респ. Башкортостан, 453300 (РФ), 7. ТОПОРКОВА Ксения Александровна; Петергофское шоссе, д. 45, кв. 975 Санкт-Петербург, 198335 (РФ), 8. МАТЮХИНА Наталья Михайловна; Ленинский пр-кт, д. 53, корп. 4, кв. 115 Санкт-Петербург, 198328 (РФ), 9. КРАТ Сергей Михайлович; ул. Летчика Лихолетова, д. 14, корп. 4, кв. 162 Санкт-Петербург, 198206 (РФ), 10. ГУРИНА Наталья Николаевна; ул. Будапештская, д. 17, корп. 2, кв. 175 Санкт-Петербург, 192212 (РФ), 11. ЯКОВЛЕВ Павел Андреевич; ул. Большая Подъяческая, д. 29, кв. 16 Санкт-Петербург, 190068 (РФ), 12. МОРОЗОВ Дмитрий Валентинович; Адмиралтейский р-н, ул. Почтамтская, д. 20, кв. 3, Санкт-Петербург, 190000 (РФ), будучи гражданами Российской Федерации, далее в настоящем документе называемые ПРАВООБЛАДАТЕЛЯМИ, являются авторами и владельцами изобретения РСТ/RU2022/050281 под названием: БИСПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛО, СОДЕРЖАЩЕЕ ГЕТЕРОДИМЕР НА ОСНОВЕ БЕЛКОВ МНС.

ПРИНИМАЯ ВО ВНИМАНИЕ, ЧТО:

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «БИОКАД», (далее в настоящем документе называемое ПРАВОПРЕЕМНИКОМ), желает приобрести все имущественные и прочие права на указанное изобретение и в соответствии с патентной или подобной правовой охраной, которые, в связи с этим будут получены в Колумбии.

ПОЭТОМУ ВСЕМ, КОГО ЭТО МОЖЕТ КАСАТЬСЯ:

Настоящим сообщаем, что в качестве компенсации за хорошее и ценное вознаграждение ПРАВОПРЕЕМНИКА ПРАВООБЛАДАТЕЛЯМ, получение которого настоящим подтверждается, и в обмен на другое должное предоставление Правообладатели настоящим продают, переуступают и передают Правопреемнику, а также наследникам и правопреемникам ПРАВОПРЕЕМНИКА, полные и исключительные права, правовой титул и право на патент согласно любому изобретению (изобретениям), раскрытому (раскрытым) в вышеупомянутой заявке, включая все такие права, правовой титул и право на патент в отношении территориальных владений Колумбии и всех зарубежных стран, а также включая все права притязания на приоритет в отношении любых усовершенствований, которые получены для указанного изобретения посредством указанной заявки или любого продления охраны, разделения, пролонгации, замены или переиздания, или любого их юридического эквивалента.

Настоящим ПРАВООБЛАДАТЕЛИ гарантируют, что не было и не будет сделано или заключено никаких переуступок, продаж, соглашений или обременений, которые противоречили бы настоящей передаче права и продаже. ПРАВООБЛАДАТЕЛИ также гарантируют, что ПРАВОПРЕЕМНИКУ по его просьбе будут незамедлительно предоставлены все соответствующие факты и документы, относящиеся к указанной заявке, указанному изобретению и указанному патенту и их эквивалентам в зарубежных странах, которые могут быть известны и доступны ПРАВООБЛАДАТЕЛЯМ, и они будут свидетельствовать по этому поводу в любом приоритетном споре или судебном разбирательстве, связанном с этим, и незамедлительно исполнят и передадут ПРАВОПРЕЕМНИКУ или его законному представителю любые и все документы, юридические акты или показания под присягой, необходимые для подачи заявки, получения, сопровождения, выдачи и принудительного исполнения указанной заявки, указанного изобретения и указанного патента и любых указанных их эквивалентов в любой зарубежной стране, которые могут быть необходимы или желательны для осуществления их целей. В СВИДЕТЕЛЬСТВО ЧЕГО сегодня, 7 марта 2024 г.

ПРАВООБЛАДАТЕЛИ

1. ЛЕГОЦКИЙ Сергей Александрович
2. НАЗАРЕНКО Ольга Викторовна
3. ДАНИЛОВ Максим Андреевич
4. БАРАНОВСКАЯ Марианна Дмитриевна
5. ПОЛЯКОВ Дмитрий Николаевич
6. ВАЛИАХМЕТОВА Эльвира Раисовна
7. ТОПОРКОВА Ксения Александровна
8. МАТЮХИНА Наталья Михайловна
9. КРАТ Сергей Михайлович
10. ГУРИНА Наталья Николаевна
11. ЯКОВЛЕВ Павел Андреевич
12. МОРОЗОВ Дмитрий Валентинович

ПРАВОПРЕЕМНИК

Мельчаева Ольга Анатольевна
Директор департамента интеллектуальной собственности
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «БИОКАД»



CESIÓN DE DERECHOS SOBRE PATENTE

1.LEGOTSKII, Sergei Aleksandrovich; ul. Tatiany Makarovoy, d. 6, kv.140 Moscow, 111675 (RU), 2. NAZARENKO, Olga Viktorovna; ul. Zheleznodorozhnaya, d. 26, kv. 59 Gp Kuzmolovskiy, Vsevolozhskiy r-n, Leningradskaya obl., 188663 (RU), 3. DANILOV, Maksim Andreevich; b-r Razvedchika, d.2, korp. 2, kv.77 Peterhof, Saint Petersburg, 198516 (RU), 4. BARANOVSKAIA, Marianna Dmitrievna; ul. Parkovaya, d.14, korp. 5, str.1, kv.103 Peterhof, Saint Petersburg, 198510 (RU), 5. POLIAKOV, Dmitrii Nikolaevich; ul. Parkovaya, d. 14, korp. 5, str. 1, kv. 104 Peterhof, Saint Petersburg, 198510 (RU), 6. VALIAKHMETOVA, Elvira Raisovna; ul. Lesnaya, d. 12, kv. 94 Kumertau, Resp. Bashkortostan, 453300 (RU), 7. TOPORKOVA, Kseniia Aleksandrovna; Peterhofskoye shosse, d. 45, kv. 975 Saint Petersburg, 198335 (RU), 8. MATIUKHINA, Natalia Mikhailovna; Leninskiy pr-kt, d. 53, korp. 4, kv. 115 Saint Petersburg, 198328 (RU), 9. KRAT, Sergei Mikhailovich; ul. Letchika Likholetova, d. 14, korp. 4, kv.162 Saint Petersburg, 198206 (RU), 10. GURINA, Natalia Nikolaevna; ul. Budapeshtskaya, d.17, korp. 2, kv. 175 Saint Petersburg, 192212 (RU), 11. IAKOVLEV, Pavel Andreevich; ul. Bolshaya Podiacheskaya, d. 29, kv. 16 Saint Petersburg, 190068 (RU), 12. MOROZOV, Dmitry Valentinovich; Admiraltejskij r-n, ul. Pochtamtskaya, d. 20, kv. 3 Saint Petersburg, 190000 (RU), todos mayores de edad, residentes en Rusia quienes actúan en su propio nombre, en adelante denominados LOS CEDENTES, declaran a través del presente documento que han sido los inventores de la patente con el número de solicitud, PCT/RU2022/050281 titulada BISPECIFIC ANTIBODY COMPRISING A HETERODIMER BASED ON MHC PROTEINS.

Ahora, considerando que:

JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD" en adelante denominada LA CESIONARIA, desea adquirir todos los derechos de la patente respecto de la invención anteriormente señalada y obtenida en Colombia.

En consecuencia:

Le informamos que como compensación por una buena y valiosa contraprestación de los Cedentes al Cesionario, cuyo recibo se acusa recibo, y a cambio de otra debida provisión, los Cedentes venden, asignan y transfieren al Cesionario, y a los herederos y cesionarios del Cesionario, incluso el derecho a registrarla como patente en Colombia y en cualquier otro país extranjero. Además, incluyendo todos los derechos para reclamar prioridad y para realizar cualquier división, renovación, sustitución o re-expedición de ella.

LOS CEDENTES manifiestan que no se ha hecho ni se hará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pueda entrar en conflicto con la presente transferencia. LOS CEDENTES además está de acuerdo en que el CESIONARIO bajo su solicitud, obtendrá oportunamente todos los documentos relacionados con la patente y sus equivalentes legales en países extranjeros, según como pueden ser conocidos y accesibles a los LOS CEDENTES y testificarán ante cualquier interferencia o litigio relacionado con ellos y ejecutarán y entregarán oportunamente al CESIONARIO todos los documentos, instrumentos, o declaraciones juramentadas requeridas para solicitar, obtener, mantener, expedir y ejecutar dicha patente.

Para constancia, se suscribe en Rusia el 7 de marzo de 2024.

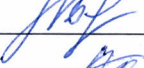
CEDENTES

1. LEGOTSKII, Sergei Aleksandrovich
2. NAZARENKO, Olga Viktorovna
3. DANILOV, Maksim Andreevich
4. BARANOVSKAIA, Marianna Dmitrievna
5. POLIAKOV, Dmitrii Nikolaevich
6. VALIAKHMETOVA, Elvira Raisovna
7. TOPORKOVA, Kseniia Aleksandrovna
8. MATIUKHINA, Natalia Mikhailovna
9. KRAT, Sergei Mikhailovich
10. GURINA, Natalia Nikolaevna
11. IAKOVLEV, Pavel Andreevich
12. MOROZOV, Dmitry Valentinovich



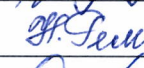






















CESIONARIO

Melchaeva Olga Anatolevna
Jefe del departamento de propiedad intelectual
JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD"



Reivindicaciones

1. Un anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente, en el que dicho anticuerpo comprende:

a) una primera cadena ligera y una primera cadena pesada de anticuerpo que se unen específicamente a un primer antígeno;

en el que la primera cadena ligera comprende un dominio variable de cadena ligera y un dominio constante de cadena ligera;

donde la primera cadena pesada comprende un dominio variable de cadena pesada y dominios constantes de cadena pesada del anticuerpo que incluyen un primer dominio constante de cadena pesada (CH1) y un monómero de fragmento Fc que comprende un segundo (CH2) y un tercer dominio constante de cadena pesada (CH3);

b) una segunda cadena ligera y una segunda cadena pesada de anticuerpo que se unen específicamente a un segundo antígeno,

en el que la segunda cadena ligera comprende un dominio variable de cadena ligera y un dominio constante que se selecciona del grupo:

un primer dominio próximo a la membrana de CMH (complejo principal de histocompatibilidad) o

un primer dominio próximo a la membrana de la proteína similar a CMH;

donde la segunda cadena pesada comprende un dominio variable de cadena pesada, un dominio constante que se selecciona del grupo:

un segundo dominio próximo a la membrana de CMH (complejo principal de histocompatibilidad) o

un segundo dominio proximal a la membrana de proteína similar a CMH;

y un monómero de fragmento Fc que comprende dominios constantes de cadena pesada segundo (CH2) y tercero (CH3);

en el que el primer dominio próximo a la membrana del CMH o la proteína similar al CMH y el segundo dominio próximo a la membrana del CMH o la

proteína similar al CMH forman un heterodímero entre ellos, que se estabiliza mediante un enlace disulfuro;

en el que el dominio CH3 de una cadena pesada y el dominio CH3 de otra cadena pesada entran en contacto entre sí con las superficies de los mismos, que se modifican para formar un anticuerpo quimérico biespecífico, bivalente, siendo dichas modificaciones en los dominios CH3 de la cadena pesada sustituciones para facilitar la heterodimerización.

2. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana del CMH se puede seleccionar de un grupo que incluye:

un primer dominio próximo a la membrana CMH clase I (complejo mayor de histocompatibilidad clase I),

un primer dominio próximo a la membrana CMH clase II (complejo principal de histocompatibilidad clase II),

una variante modificada de un primer dominio próximo a la membrana CMH clase I o

una variante modificada de un primer dominio próximo a la membrana CMH de clase II.

3. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, en el que el segundo dominio próximo a la membrana del CMH se puede seleccionar de un grupo que incluye:

un segundo dominio próximo a la membrana CMH clase I (complejo principal de histocompatibilidad clase I),

un segundo dominio próximo a la membrana CMH clase II (complejo principal de histocompatibilidad clase II),

una variante modificada de un segundo dominio próximo a la membrana CMH clase I o

una variante modificada de un segundo dominio próximo a la membrana CMH de clase II.

4. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, donde el CMH clase II se selecciona del grupo: HLA-DM, HLA-DO, HLA-DP, HLA-DQ o HLA-DR.

5. El anticuerpo bivalente, biespecífico, quimérico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, donde el CMH clase I se selecciona del grupo: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F o HLA-G.

6. El anticuerpo quimérico biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH se puede seleccionar de un grupo que incluye:

un primer dominio proximal a la membrana de CD1 (grupo de diferenciación 1),

un primer dominio proximal a la membrana de HFE (proteína de hemocromatosis),

una variante modificada de un primer dominio proximal a la membrana de CD1 o

una variante modificada de un primer dominio proximal a la membrana de HFE.

7. El anticuerpo quimérico biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, en el que el segundo dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH se puede seleccionar de un grupo que incluye:

un segundo dominio proximal a la membrana de CD1 (grupo de diferenciación 1),

un segundo dominio proximal a la membrana de HFE (proteína de hemocromatosis),

una variante modificada de un segundo dominio proximal a la membrana de CD1 o

una variante modificada de un segundo dominio proximal a la membrana de HFE.

8. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el que el CD1 se selecciona del grupo: CD1a, CD1b, CD1c, CD1d o CD1e.

9. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, en el que el fragmento variable de la segunda cadena ligera (VL) está separado del primer dominio proximal a la membrana de CMH o proteína similar a CMH mediante un conector de 1 a 25 aminoácidos. ácidos de longitud y/o el fragmento variable de la segunda cadena pesada (VH) se separa del segundo dominio próximo a la membrana del CMH o proteína similar a CMH mediante un enlazador de 1 a 25 aminoácidos de longitud.

10. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 1, en el que

a) el dominio CH3 de una cadena pesada se modifica de modo que en la superficie del dominio CH3 de una cadena pesada en contacto con la superficie del dominio CH3 de otra cadena pesada en el anticuerpo biespecífico bivalente, el residuo de aminoácido se sustituye por un residuo de aminoácido que tiene un volumen de cadena lateral más grande, lo que lleva a la formación de un botón (knob) en la superficie del dominio CH3 de una cadena pesada que puede encajar en un orificio en la superficie del dominio CH3 de otra cadena pesada,

y

b) el dominio CH3 de otra cadena pesada se modifica de modo que en la superficie del dominio CH3 de la segunda cadena pesada en contacto con la superficie del dominio CH3 de la primera cadena pesada en el anticuerpo biespecífico bivalente, se sustituye el residuo de aminoácido para un residuo de aminoácido que tiene un volumen de cadena lateral más pequeño, lo que da lugar a la formación de un orificio en la superficie del dominio CH3 de la segunda cadena

pesada que puede aceptar un botón (knob) en la interfaz del dominio CH3 de la primera cadena pesada;

en el que dicho residuo de aminoácido que tiene un volumen de cadena lateral más grande se selecciona de un grupo que incluye arginina (R), fenilalanina (F), tirosina (Y), triptófano (W),

y en el que dicho residuo de aminoácido que tiene un volumen de cadena lateral más pequeño se selecciona de un grupo que incluye alanina (A), serina (S), treonina (T), valina (V).

11. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 1, en el que el dominio constante de la primera cadena ligera del anticuerpo se selecciona de CK o CL.

12. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 1, en el que los dominios CH3 del anticuerpo se modifican adicionalmente mediante la introducción de cisteína (C) como un aminoácido en las posiciones correspondientes de cada dominio CH3 para que se pueda formar un puente disulfuro entre ambos dominios CH3.

13. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 10, en el que el dominio CH3 de una cadena pesada se modifica para formar el botón (Knob), y el dominio CH3 de otra cadena pesada se modifica para formar el ojal (Hole), o viceversa.

14. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 13, en el que el dominio CH3 de una cadena pesada tiene sustituciones de aminoácidos S354C/T366W, y el dominio CH3 de otra cadena pesada tiene sustituciones de aminoácidos Y349C/T366S/L368A/Y407V; o

el dominio CH3 de una cadena pesada tiene sustituciones de aminoácidos Y349C/T366S/L368A/Y407, y el dominio CH3 de otra cadena pesada tiene sustituciones de aminoácidos S354C/T366W.

15. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana del CMH y el segundo dominio próximo a la membrana del CMH son el dominio $\alpha 2$ del CMH II y el dominio $\beta 2$ del CMH II, respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

16. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 15, en el que el dominio $\alpha 2$ del CMH II tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo: SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36 o SEQ ID NO: 38, y el dominio $\beta 2$ de CMH II tiene la secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo: SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37 o SEQ ID NO: 39.

17. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana de CMH y el segundo dominio próximo a la membrana de CMH son el dominio $\beta 2$ del CMH II y el dominio $\alpha 2$ del CMH II, respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

18. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 17, en el que el dominio $\beta 2$ del CMH II tiene una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo: SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37 o SEQ ID NO: 39, y el dominio $\alpha 2$ de CMH II tiene la secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo: SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36 o SEQ ID NO: 38.

19. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana de CMH y el segundo dominio próximo a la membrana de CMH son una variante modificada del dominio $\alpha 2$ de CMH II y una variante modificada del dominio $\beta 2$ de CMH II, respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.; o

en el que el primer dominio próximo a la membrana del CMH y el segundo dominio próximo a la membrana del CMH son una variante modificada del

dominio $\beta 2$ del CMH II y una variante modificada del dominio $\alpha 2$ del CMH. CMH II, respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos; o

en el que el primer dominio próximo a la membrana del CMH y el segundo dominio próximo a la membrana del CMH son el dominio $\alpha 3$ del CMH I y la microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$), respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

20. El anticuerpo bivalente, biespecífico, quimérico de acuerdo con la reivindicación 19, donde el dominio $\alpha 3$ del CMHI tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEQ ID NO: 1-29, y la microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$) tiene el aminoácido secuencia de SEQ ID NO: 46.

21. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana del CMH y el segundo dominio próximo a la membrana del CMH son $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2M$) y el dominio $\alpha 3$ del CMH I, respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

22. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 21, en el que la microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, y el dominio $\alpha 3$ de CMH I tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEC ID NO: 1-29.

23. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana del CMH y el segundo dominio próximo a la membrana del CMH son una variante modificada del dominio $\alpha 3$ del CMH I y una variante modificada de la microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$), respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos; o

en el que el primer dominio próximo a la membrana de CMH y el segundo dominio próximo a la membrana de CMH son una variante modificada de microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$) y una variante modificada del dominio $\alpha 3$ de CMH I, respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

24. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 23, en el que la variante modificada de microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$) tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 47 o SEQ ID NO: 48.

25. El anticuerpo quimérico bivalente, biespecífico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH y el segundo dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH son el dominio $\alpha 3$ de CD1 y la microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$), respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

26. El anticuerpo bivalente, biespecífico, quimérico de acuerdo con la reivindicación 25, donde el dominio $\alpha 3$ de CD1 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEQ ID NO: 40-44, y la microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46.

27. El anticuerpo quimérico bivalente, biespecífico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el primer dominio proximal a la membrana de la proteína similar al CMH y el segundo dominio proximal a la membrana de la proteína similar al CMH son $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2M$) y el dominio $\alpha 3$ de CD1, respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

28. El anticuerpo bivalente, biespecífico, quimérico de acuerdo con la reivindicación 27, donde la microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, y el dominio $\alpha 3$ de CD1 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEQ NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN: 40-44.

29. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH y el segundo dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH son una variante modificada del dominio $\alpha 3$ de CD1 y un dominio modificado variante de microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$), respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

30. El anticuerpo bivalente, biespecífico, quimérico de acuerdo con la reivindicación 29, donde la variante modificada del dominio $\alpha 3$ de CD1 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEQ ID NO: 49-56, y la variante modificada de $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2M$) tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 47 o SEQ ID NO: 48.

31. El anticuerpo quimérico bivalente, biespecífico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el primer dominio proximal a la membrana de la proteína similar al CMH y el segundo dominio proximal a la membrana de la proteína similar al CMH son una variante modificada de $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2M$) y una variante modificada del dominio $\alpha 3$ de CD1, respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

32. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente de acuerdo con la reivindicación 31, donde la variante modificada de microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$) tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 47 o SEQ ID NO: 48, y la variante modificada de dominio $\alpha 3$ de CD1 tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo: SEQ ID NO: 49-56 o SEQ ID NO: 109.

33. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH y el segundo dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH son el dominio $\alpha 3$ de HFE y la microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$), respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

34. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 33, en el que el dominio $\alpha 3$ de HFE tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y la microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46.

35. El anticuerpo quimérico bivalente, biespecífico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH y el segundo dominio próximo a la membrana de la

proteína similar al CMH son $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2M$) y el dominio $\alpha 3$ de HFE, respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

36. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 35, en el que la microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$) tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, y el dominio $\alpha 3$ de HFE tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45.

37. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH y el segundo dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH son una variante modificada del dominio $\alpha 3$ de HFE y un dominio modificado variante de microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$), respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos; o

en el que el primer dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH y el segundo dominio próximo a la membrana de la proteína similar al CMH son una variante modificada de $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2M$) y una variante modificada del dominio $\alpha 3$ de HFE, respectivamente, que forman un heterodímero entre ellos.

38. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 37, donde la variante modificada de microglobulina $\beta 2$ ($\beta 2M$) tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 47 o SEQ ID NO: 48.

39. El anticuerpo bivalente, biespecífico, quimérico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, 6 a 7, 19, 23, 29, 31 y 37, donde la variante modificada se refiere a una variante que incluye sustituciones para que la cisteína (C) forme un puente disulfuro entre las cadenas de heterodímero producido a partir del primer y segundo dominio próximo a la membrana del CMH o proteína similar al CMH; o

en donde la variante modificada se refiere a una variante que incluye uno o más sustituciones en varias posiciones de los dominios próximos a la membrana de

CMH o de la proteína similar a CMH, lo que da como resultado una mayor estabilidad termodinámica T_m en más de 1 grado Celsius en comparación con los dominios próximos a la membrana de tipo salvaje de CMH o proteína similar a CMH, respectivamente; o

donde la variante modificada se refiere a una variante que incluye uno o más sustituciones en varias posiciones de los dominios próximos a la membrana de CMH o proteína similar a CMH, lo que conduce a una disminución de la cantidad de agregados en más del 5% a una concentración superior a 10 mg/ml en comparación con los dominios próximos a la membrana de tipo salvaje de CMH o proteína similar a CMH, respectivamente; o

donde la variante modificada se refiere a una variante que incluye uno o más sustituciones en varias posiciones de los dominios próximos a la membrana de CMH o proteína similar a CMH, lo que conduce a sitios de glicosilación eliminados en comparación con los dominios próximos a la membrana de tipo salvaje de CMH o proteína similar a CMH, respectivamente.

40. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 1, en el que el dominio variable de la primera cadena ligera y el dominio variable de la segunda cadena ligera son idénticos.

41. El anticuerpo bivalente, biespecífico, quimérico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el fragmento Fc pertenece a IgG.

42. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 41, en el que el isotipo del fragmento Fc se selecciona del grupo: IgG1, IgG2 o IgG4 humanos.

43. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 1, en el que se introducen además sustituciones en el monómero del fragmento Fc, lo que conduce a la ausencia de propiedades ADCC, CDC y/o ADCP en el anticuerpo biespecífico bivalente.

44. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 43, en el que las sustituciones LALA (L234A y L235A) se introducen además en el monómero del fragmento Fc.

45. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, en el que las sustituciones que conducen a una actividad prolongada del anticuerpo se introducen además en el monómero del fragmento Fc.

46. El anticuerpo quimérico biespecífico, bivalente según la reivindicación 45, en el que las sustituciones YTE (M252Y, S254T y T256E) se introducen además en el monómero del fragmento Fc.

47. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 43, en el que la sustitución E345R se introduce además en el monómero del fragmento Fc.

48. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, que se une específicamente a CD20 y CD3; o

que se une específicamente a BCMA y CD3; o

que se une específicamente a PD-L1 y CD47; o

que se une específicamente al factor de coagulación 9 (FIX) y al factor de coagulación 10 (FX); o

que se une específicamente a GD2 y CD3 o

que se une específicamente a AXL y CD3; o

que se une específicamente a PD-L1 y TGF beta.

49. El anticuerpo quimérico biespecífico, bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana de CMH o proteína similar al CMH y el segundo dominio próximo a la membrana de CMH o proteína similar a CMH forman un heterodímero entre ellos, que está estabilizado por un enlace disulfuro por medio de una mutación o mutaciones en el primer y/o segundo dominio próximo a la membrana para formar un enlace SS (puente disulfuro de

cisteína) entre el primer y segundo dominio próximo a la membrana de CMH o proteína similar al CMH.

50. El anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según la reivindicación 1, en el que el primer dominio próximo a la membrana de CMH o proteína similar al CMH y el segundo dominio próximo a la membrana de CMH o proteína similar al CMH forman un heterodímero entre ellos, que se estabiliza por un enlace disulfuro por medio de la elongación del primer dominio proximal a la membrana de CMH o proteína similar a CMH por uno o más (1 a 10) aminoácidos en el extremo C-terminal y con Cys terminal en el extremo C-terminal para formar un Enlace S-S (enlace disulfuro, puente de cisteína) entre el primer dominio próximo a la membrana de CMH o proteína similar al CMH y la bisagra.

51. El anticuerpo quimérico, biespecífico, bivalente según la reivindicación 50, en el que el alargamiento del primer dominio próximo a la membrana de CMH o proteína similar al CMH es GSC.

52. Un ácido nucleico aislado, que codifica el anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51.

53. El ácido nucleico aislado según la reivindicación 52, en el que el ácido nucleico es ADN.

54. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 52 a 53.

55. Un método para producir una célula huésped para producir un anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51, que comprende transformar la célula con el vector según la reivindicación 54.

56. Una célula huésped para producir el anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51, que comprende el ácido nucleico según cualquiera de las reivindicaciones 52 a 653

57. Un método para producir el anticuerpo quimérico biespecífico bivalente según las reivindicaciones 1 a 51, en el que el método comprende los pasos de:

a) transformar la célula huésped

- con vectores de expresión que comprenden moléculas de ácido nucleico que codifican la primera cadena ligera y la primera cadena pesada del anticuerpo quimérico biespecífico,

- con vectores de expresión que comprenden moléculas de ácido nucleico que codifican la segunda cadena ligera y la segunda cadena pesada del anticuerpo quimérico biespecífico,

b) cultivar la célula huésped en condiciones adecuadas para la síntesis de dicho anticuerpo quimérico biespecífico, bivalente; y

c) aislar dicho anticuerpo biespecífico bivalente del cultivo celular.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2024/0002848
Recibo: 24-53157
Fecha: 08/07/2024

WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS S.A.S.
NI: 830.029.907
Pago PSE No: 988613
CUS: 762771189

Patente PCT
ANTICUERPO QUIMÉRICO, BIESPECÍFICO, BIVALENTE QUE COMPRENDE UN HETERODÍMERO BASADO EN CMH O PROTEÍNAS SIMILARES A CMH

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí½cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	47	\$ 54,000	\$ 2,538,000
TOTAL					\$ 2,538,000