

Bogotá, D.C. 06 de noviembre de 2015

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR

Director Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122453- -00010-0000

Fecha 2015-11-10 15:35:52 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTLIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUIL Folios 10

Referencia: SOLICITANTE: AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
TITULO: MOLECULAS DE UNION PARA BCMA Y CD3
EXPEDIENTE: 2014-122453

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 26
OFICIO NO. 7028

HELENA CAMARGO WILLIAMSON, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de las sociedades **AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH** y **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**, domiciliadas en Alemania, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo notificado por fijación en lista de fecha 2015-06-30

1. Excepciones a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

Se han eliminado las reivindicaciones 20, 21-23

2. Reivindicaciones relativas al uso o aun segundo uso (Art 14 y 21 D486)

Se han eliminado las reivindicaciones 20 y 25

DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1. Claridad (Art 30 D486, Art 22 PCT)

Se adjunta un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se han introducido enmiendas en la reivindicación 1 de modo que se incluyen las secuencias CDR específicas para la molécula de unión.

Las reivindicaciones 2 a 6, 15 (nueva reivindicación 12) y 16 (nueva reivindicación 13) son dependientes de la reivindicación 1, por lo que se considera que cada una de estas reivindicaciones incluye la información estructural tal como lo requiere el Examinador.

Se han eliminado las reivindicaciones 13 y 14.

Se ha modificado la redacción de la reivindicación 17 (nueva reivindicación 14), indicando que la célula no es capaz de conducir a un individuo completo, salvando de este modo una objeción por exclusión de patentabilidad.

Se ha eliminado la anterior reivindicación 24.

2. Unidad de Invención (Art 25 D486)

El Examinador considera que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque el objeto de las reivindicaciones no tiene una relación estructural en sí mismo, y por lo tanto ha decidido separar las moléculas de unión a BCMA en tres clases diferentes de acuerdo a los porcentajes de homología de secuencia.

Sin embargo el Examinador habría pasado por alto un importante concepto unificador, esto es que las moléculas de unión a BCMA son *todas* capaces de unirse al clúster de epítopes 3 como se establece en la reivindicación 1. Además por razones que se destacarán más adelante al responder a las objeciones de “nivel inventivo”, tales moléculas de unión tienen una característica innovadora frente al arte previo y por lo tanto esto define un concepto inventivo común entre todas las moléculas de unión a BCMA. Por lo tanto los Solicitantes consideran respetuosamente que no debería realizarse una división en tres Grupos de invención.

Adicionalmente, las moléculas de unión a BCMA no difieren con respecto a su efecto. Ellas han sido analizadas por ejemplo en cuanto a su afinidad de unión a ambos BCMA humano y de macaco y su potencia para re-direccionar células T efectoras humanas estimuladas contra células CHO transfectadas con BCMA. La actividad citotóxica mediada por las moléculas de unión biespecífica como se midió en un ensayo de citotoxicidad en base a células y representado por el valor EC50 es preferiblemente ≤ 350 pg/ml, ver por ejemplo la reivindicación 13, y lo descrito en la memoria descriptiva en la sección que va desde la página 16, líneas 4 a la página 19, línea 11, junto con la explicación de la importancia de esta característica.

No obstante lo anterior, y solamente a los fines de facilitar el avance del presente trámite de solicitud de patente, se ha seleccionado el **Grupo 2** para continuar con el proceso de examen de esta solicitud.

Igualmente, estamos presentando una solicitud divisional.

3. Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

Antes de comentar el contenido de los documentos del arte previo citados por el Examinador, los Solicitantes cesarían explicar una característica clave técnica e inventiva de las moléculas reivindicadas en la presente solicitud: el direccionamiento al cluster de epítopes 3 en BCMA.

Se solicita respetuosamente al Examinador a considerar los resultados de la presente invención como se muestra en los Ejemplos 11 a 13 (actividad citotóxica hacia una línea de células MM humanas), el Ejemplo 14 (actividad citotóxica hacia una línea tumoral de macaco) y el Ejemplo 16 (conversión de monómero a dímero) en la memoria descriptiva.

Los ejemplos 11 a 14 muestran que los anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 del cluster de epítopes E3 son muy potentes en actividad citotóxica. Diversos anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 con diana en E3 (filas 1-2 en las Tablas 7-10) fueron comparados con anticuerpos biespecíficos para BCMA/CD3 con diana en E1/E4 (filas 3-8 en la Tabla 7-10). Los inventores demostraron que la potencia de anticuerpos biespecíficos para BCMA en redireccionar células T efectoras contra células diana que expresan BCMA es inesperadamente superior cuando tienen diana en el cluster de epítopes E3 de BCMA. Este hallazgo es inesperado y no puede ser anticipado a partir de los documentos citados por el Examinador.

Volviendo ahora a las objeciones formuladas por el Examinador, donde expresa que la persona experta en el arte *"incluirla el dominio de unión a BCMA del anticuerpo divulgado en el documento D2 en el anticuerpo biespecífico divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1"*.

En primer término, los Solicitantes desearían destacar que D1 no menciona en absoluto BCMA. La persona experta no tendría ningún interés en realizar cambios estructurales significativos a las moléculas de D1, y ciertamente ninguna motivación para seleccionar BCMA como una alternativa a alguna de las TAAs listadas en aquel documento. Más aún, D2 no sugiere en absoluto que los anticuerpos de unión a BCMA descritos allí puedan ser modificados de modo de estar incluidos en las estructuras descritas en D1. Por consiguiente, la persona experta *podría* haber hecho esta adaptación, pero no hay evidencia de que *hubiera* tenido la intención de hacerlo.

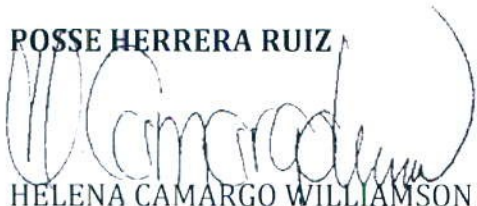
En segundo término, como se ha destacado anteriormente, las moléculas reivindicadas en la presente solicitud se unen al cluster de epítopes E3 en BCMA. Esto corresponde a los aminoácidos 24 a 41 de esa proteína. D2 divulga la generación de anticuerpos para la región 5 a 51 de BCMA. Por lo tanto, D2 no divulga ninguna molécula de anticuerpos que se sabe que se unen al cluster de epítopes E3 en BCMA. Además, D2 no hace conocer que los anticuerpos para BCMA que hacen diana en el cluster de epítopes E3 sean útiles para redirigir células T efectoras, en tanto que inducen una mayor potencia.

En consecuencia, aún si la persona experta hubiera estado motivada para combinar las enseñanzas de D1 y D2, no habría sido capaz de arribar a objeto de las reivindicaciones de la presente, y ciertamente no habría apuntado específicamente al cluster de epítopes E3, lo cual es requerido por la presente invención. Se entiende por lo tanto que la materia objeto de la presente es inventiva frente a D1 y D2.

Considerando D3, no hay en dicho documento ninguna mención a BCMA. Luego con relación a D4, ese documento no discute en absoluto ninguna preferencia por preparar moléculas de anticuerpo que se sabe se unen al cluster de epítopes E3 en BCMA. De ahí que aún si la persona experta estuviera motivada para combinar las enseñanzas de D3 y D4, no habría sido capaz de arribar al objeto de las reivindicaciones de la presente, y ciertamente no habría apuntado específicamente al cluster de epítopes E3, lo cual es requerido por la presente invención. Por consiguiente, los Solicitantes entienden que la materia objeto de la presente es inventiva frente a D3 y D4.

Por las razones presentadas anteriormente, los Solicitantes consideran que la inesperadamente elevada potencia de los anticuerpos biespecíficos para BCMA en re-dirigir células T efectoras contra células diana que expresan BCMA cuando se hace diana en el cluster de epítopes E3 de BCMA es inesperado y no puede ser anticipado a partir de los documentos citados. En concordancia el objeto reivindicado satisface el requerimiento de nivel inventivo.

Del señor Director,

POSSE HERRERA RUIZ

HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C. 35.455.268 de Bogotá
T.P. 76985

ANEXOS

1. Formulario de Modificación
2. Capítulo reivindicatorio modificado que incluye las reivindicaciones como finalmente deben ser estudiadas.

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Personas Naturales ☐

Persona Jurídica ☒

AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CAMARGO WILLIAMSON HELENA

35.455.268 de Bogotá

76985

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 7 No. 71 – 52 Torre A Piso 5		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
helena.camargo@phrlegal.com	3257313	3257300

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

6

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No

Aparece:

Debe ser:

Modificación:

Expediente No 2014-122453

Título Moléculas de unión para BCMA y CD3

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.
VER ADJUNTO

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

Modificación al resumen.

☐

Modificación a los dibujos.

☐

Modificación al solicitante.

☐

5. Anexos

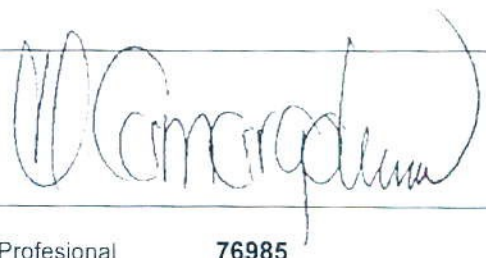
- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación Poder, si fuere el caso.
- ☐ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos

HELENA CAMARGO WILLIAMSON

Firma



C.C 35 455.268 de Bogotá

Tarjeta Profesional

76985

Reivindicaciones

1. Una molécula de unión la cual es al menos biespecífica que comprende un primer y un segundo dominio de unión, en donde
 - (a) el primer dominio de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 3 de BCMA (CQLRCSSNTPPLTCQRYC); y
 - (b) el segundo dominio de unión es capaz de unirse al complejo CD3 receptor de células T; yen donde el clúster de epítopes 3 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 de la secuencia tal como se muestra en la SEQ ID NO: 1002, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 y una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionados a partir del grupo que consiste en:
 - (1) CDR-H1 como se describe en la SEQ ID NO: 311, CDR-H2 como se describe en la SEQ ID NO: 312, CDR-H3 como se describe en la SEQ ID NO: 313, CDR-L1 como se describe en la SEQ ID NO: 314, CDR-L2 como se describe en la SEQ ID NO: 315 and CDR-L3 como se describe en la SEQ ID NO: 316;
 - (2) CDR-H1 como se describe en la SEQ ID NO: 331, CDR-H2 como se describe en la SEQ ID NO: 332, CDR-H3 como se describe en la SEQ ID NO: 333, CDR-L1 como se describe en la SEQ ID NO: 334, CDR-L2 como se describe en la SEQ ID NO: 335 and CDR-L3 como se describe en la SEQ ID NO: 336;
 - (3) CDR-H1 como se describe en la SEQ ID NO: 321, CDR-H2 como se describe en la SEQ ID NO: 322, CDR-H3 como se describe en la SEQ ID NO: 323, CDR-L1 como se describe en la SEQ ID NO: 324, CDR-L2 como se describe en la SEQ ID NO: 325 and CDR-L3 como se describe en la SEQ ID NO: 326;
 - (4) CDR-H1 como se describe en la SEQ ID NO: 341, CDR-H2 como se describe en la SEQ ID NO: 342, CDR-H3 como se describe en la SEQ ID NO: 343, CDR-L1 como se describe en la SEQ ID NO: 344, CDR-L2 como se describe en la SEQ ID NO: 345 and CDR-L3 como se describe en la SEQ ID NO: 346;
 - (5) CDR-H1 como se describe en la SEQ ID NO: 351, CDR-H2 como se describe en la SEQ ID NO: 352, CDR-H3 como se describe en la SEQ ID NO: 353, CDR-L1 como se describe en la SEQ ID NO: 354, CDR-L2 como se describe en la SEQ ID NO: 355 and CDR-L3 como se describe en la SEQ ID NO: 356;
 - (6) CDR-H1 como se describe en la SEQ ID NO: 371, CDR-H2 como se describe en la SEQ ID NO: 372, CDR-H3 como se describe en la SEQ ID NO: 373, CDR-L1 como se describe en la SEQ ID NO: 374, CDR-L2 como se describe en la SEQ ID NO: 375 and CDR-L3 como se describe en la SEQ ID NO: 376;
 - (7) CDR-H1 como se describe en la SEQ ID NO: 361, CDR-H2 como se describe en la SEQ ID NO: 362, CDR-H3 como se describe en la SEQ ID NO: 363, CDR-L1 como se describe en la SEQ ID NO: 364, CDR-L2 como se describe en la SEQ ID NO: 365 and CDR-L3 como se describe en la SEQ ID NO: 366;

- 8
- (8) CDR-H1 como se describe en la SEQ ID NO: 381, CDR-H2 como se describe en la SEQ ID NO: 382, CDR-H3 como se describe en la SEQ ID NO: 383, CDR-L1 como se describe en la SEQ ID NO: 384, CDR-L2 como se describe en la SEQ ID NO: 385 and CDR-L3 como se describe en la SEQ ID NO: 386.
2. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el primer dominio de unión es capaz de unirse al clúster de epítopes 3 de BCMA de macaco (CQLRCSSTPPLTCQRYC).
 3. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 épsilon.
 4. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el segundo dominio de unión es capaz de unirse a CD3 humano y a CD3 de macaco.
 5. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer y/o el segundo dominio de unión son derivados de un anticuerpo.
 6. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 5, la cual está seleccionada a partir del grupo que consiste de (scFv)₂, (mAb de dominio único)₂, scFv-mAb de dominio único, diacuerpos y oligómeros de los mismos.
 7. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH seleccionada a partir del grupo que consiste de regiones VH tal como se describen en SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 377, y SEQ ID NO: 387.
 8. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VL seleccionada a partir del grupo que consiste de regiones VL tal como se describen en SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 358, SEQ ID NO: 368, SEQ ID NO: 378, y SEQ ID NO: 388.
 9. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer dominio de unión comprende una región VH y una región VL seleccionada a partir del grupo que consiste en:
 - (1) una región VH como se describe en la SEQ ID NO: 317, y una región VL como se describe en la SEQ ID NO: 318;

- 9
- (2) una región VH como se describe en la SEQ ID NO: 327, y una región VL como se describe en la SEQ ID NO: 328;
 - (3) una región VH como se describe en la SEQ ID NO: 337, y una región VL como se describe en la SEQ ID NO: 338;
 - (4) una región VH como se describe en la SEQ ID NO: 347, y una región VL como se describe en la SEQ ID NO: 348;
 - (5) una región VH como se describe en la SEQ ID NO: 357, y una región VL como se describe en la SEQ ID NO: 358;
 - (6) una región VH como se describe en la SEQ ID NO: 367, y una región VL como se describe en la SEQ ID NO: 368;
 - (7) una región VH como se describe en la SEQ ID NO: 377, y una región VL como se describe en la SEQ ID NO: 378;
 - (8) una región VH tal como se describe en la SEQ ID NO: 387, y una región VL tal como se describe en la SEQ ID NO: 388.
10. La molécula de unión de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el primer dominio de unión comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 379, and SEQ ID NO: 389.
 11. La molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que tiene la secuencia de aminoácidos que se describe en la SEQ ID NO: 340.
 12. Una secuencia de ácido nucleico que codifica una molécula de unión tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
 13. Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico tal como se define en la reivindicación 12.
 14. Una célula hospedadora incapaz de conducir a un organismo completo, transformada o transfectada con la secuencia de ácido nucleico tal como se define en la reivindicación 12 o con el vector tal como se define en la reivindicación 13.
 15. Un procedimiento para la producción de una molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo dicho proceso cultivar una célula hospedadora tal como se define en la reivindicación 14 bajo condiciones que permitan la expresión de la molécula de unión tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y recuperar la molécula de unión producida a partir del cultivo.

16. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o producida de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 15.
17. Un método para la generación de un anticuerpo, preferiblemente una molécula de unión biespecífica, la cual es capaz de unirse a BCMA, que comprende
 - (a) inmunizar un animal con un polipéptido que comprende un clúster de epítopes 3 de BCMA, en donde el clúster de epítopes 3 de BCMA corresponde a los residuos aminoácidos 24 a 41 de la secuencia tal como se describe en la SEQ ID NO: 1002,
 - (b) obtener dicho anticuerpo, y
 - (c) opcionalmente convertir dicho anticuerpo en una molécula de unión biespecífica que es capaz de unirse a BCMA humano y preferiblemente al complejo CD3 receptor de células T.
