

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante				
Nombre:	MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO		Dirección Electrónica:	mjaramillo@gpzlegal.com	
Dirección:	Calle 67 No. 7-35 Piso 12		Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.	
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 80421942-					
2	Dato de la Creación				
Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite	
DIACUERPOS MONOVALENTES BIESPECIFICOS QUE COMPRENDEN UNIRSE A GPA33 Y CD3, Y SUS USOS	000000		16057695	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	

3	Texto de la Comunicación	Respuesta al Oficio No. 3276, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
4	Anexos	
☒ Anexos		

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. UN DIACUERPO MONOVALENTE BIESPECÍFICO, donde dicho diacuerpo monovalente biespecífico puede unirse a un epítopo de gpA33 y a un epítopo de CD3, donde el diacuerpo monovalente biespecífico comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, donde dichas primera y segunda cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí, y donde:

A. la primera cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VL_{CD3}) (**SEQ ID NO:5**), y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VH_{gpA33}) (**SEQ ID NO:27**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

ii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**) o un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1 por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**);

B. la segunda cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VL_{gpA33}) (**SEQ ID NO:26**); y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VH_{CD3}) (**SEQ ID NO:25**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

ii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**) o un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1 por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**); y donde dicho dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica no son ambos dominios enrollados E ni son ambos dominios enrollados K;

y donde:

(a) dicho dominio VL de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VH de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de CD3 específico; y

(b) dicho dominio VH de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VL de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de gpA33 específico.

2. EL DIACUERPO MONOVALENTE BIESPECÍFICO DE LA REIVINDICACIÓN 1, donde dicha primera cadena polipeptídica o la segunda cadena polipeptídica comprende un dominio de unión a albúmina (**SEQ ID NO:34**), dicho dominio posicionado en sentido del extremo C-terminal con respecto a dicho dominio 2 y separado de dicho dominio 2 por un ligador 3 (**SEQ ID NO:32**).

3. UN DIACUERPO FC MONOVALENTE BIESPECÍFICO, donde dicho diacuerpo Fc monovalente biespecífico puede unirse a un epítipo de gpA33 específico y a un epítipo de CD3 específico, y posee un dominio Fc IgG, donde el diacuerpo Fc monovalente biespecífico comprende una primera cadena polipeptídica, una segunda cadena polipeptídica y una tercera cadena polipeptídica, donde dichas primera y segunda cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí y dichas primera y tercera cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí, y donde:

A. la primera cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VL_{gpA33}) (**SEQ ID NO:26**); y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VH_{CD3}) (**SEQ ID NO:25**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

ii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**) o un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1 por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**); y

iii. un dominio 3, que comprende un subdominio (3A) que, a su vez, comprende un péptido que contiene cisteína (péptido 1) (**SEQ ID NO:39**); y un subdominio (3B) que, a su vez, comprende una porción polipeptídica de un dominio Fc de IgG con los dominios CH2 y CH3 de un dominio Fc de IgG; donde dichos dominios 3 y 2 están separados uno del otro por un espaciador peptídico (ligador 5) (**SEQ ID NO:33**);

B. la segunda cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VL_{CD3}) (**SEQ ID NO:5**), y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VH_{gpA33}) (**SEQ ID NO:27**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

ii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**) o un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1

por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**); y donde dicho dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica no son ambos dominios enrollados E ni son ambos dominios enrollados K; y

C. la tercera cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal, un dominio 3 que comprende:

(1) un subdominio (3A) que, a su vez, comprende un péptido que contiene cisteína (péptido 1) (**SEQ ID NO:39**); y

(2) un subdominio (3B) que, a su vez, comprende una porción polipeptídica de un dominio Fc de IgG con los dominios CH2 y CH3 de un dominio Fc de IgG;

y donde:

(a) dichas porciones polipeptídicas de los dominios Fc de IgG de dichas primera y tercera cadenas polipeptídicas forman dicho dominio Fc de IgG;

(b) dicho dominio VL de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VH de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de CD3 específico; y

(c) dicho dominio VH de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VL de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de gpA33 específico.

4. UN DIACUERPO FC MONOVALENTE BIESPECÍFICO, donde dicho diacuerpo Fc monovalente biespecífico puede unirse a un epítipo de gpA33 específico y a un epítipo de CD3 específico, y posee un dominio Fc IgG, donde el diacuerpo Fc monovalente biespecífico comprende una primera cadena polipeptídica, una segunda cadena polipeptídica y una tercera cadena polipeptídica, donde dichas primera y segunda cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí y dichas

primera y tercera cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí, y donde:

A. la primera cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 3, que comprende un subdominio (3A) que, a su vez, comprende un péptido que contiene cisteína (péptido 1) (**SEQ ID NO:39**); y un subdominio (3B) que, a su vez, comprende una porción polipeptídica de un dominio Fc de IgG con los dominios CH2 y CH3 de un dominio Fc de IgG;

ii. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VL_{gpA33}) (**SEQ ID NO:26**); y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VH_{CD3}) (**SEQ ID NO:25**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

donde dichos dominios 1 y 3 están separados uno del otro por un espaciador peptídico (ligador 4) (**SEQ ID NO:38**);

iii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**) o un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1 por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**); y

B. la segunda cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende un subdominio (1A) que, a su vez, comprende un dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VL_{CD3}) (**SEQ ID NO:5**), y un subdominio (1B) que, a su vez, comprende un dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a gpA33 (VH_{gpA33}) (**SEQ ID NO:27**); donde dichos subdominios (1A) y (1B) están separados uno del otro por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:1**);

ii. un dominio 2, donde dicho dominio 2 es un dominio enrollado K (**SEQ ID NO:4**) o un dominio enrollado E (**SEQ ID NO:3**), donde dicho dominio 2 está separado de dicho dominio 1 por un ligador peptídico (**SEQ ID NO:2**); y donde dicho dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica no son ambos dominios enrollados E ni son ambos dominios enrollados K; y

C. la tercera cadena polipeptídica comprende, en el sentido del extremo N-terminal al extremo C-terminal, un dominio 3 que comprende:

(1) un subdominio (3A) que, a su vez, comprende un péptido que contiene cisteína (péptido 1) (**SEQ ID NO:39**); y

(2) un subdominio (3B) que, a su vez, comprende una porción polipeptídica de un dominio Fc de IgG con los dominios CH2 y CH3 de un dominio Fc de IgG;

y donde:

(a) dichas porciones polipeptídicas de los dominios Fc de IgG de dichas primera y tercera cadenas polipeptídicas forman dicho dominio Fc de IgG;

(b) dicho dominio VL de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VH de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de CD3 específico; y

(c) dicho dominio VH de dicha primera cadena polipeptídica y dicho dominio VL de dicha segunda cadena polipeptídica forman un dominio de unión a antígeno capaz de unirse a un epítipo de gpA33 específico.

5. EL DIACUERPO FC MONOVALENTE BIESPECÍFICO DE CUALQUIERA DE LAS REIVINDICACIONES 3 Y 4, donde dicho subdominio (3B) de dicha primera cadena polipeptídica comprende una secuencia diferente de la de dicho subdominio (3B) de dicha tercera cadena polipeptídica.

6. EL DIACUERPO FC MONOVALENTE BIESPECÍFICO DE LA REIVINDICACIÓN 5, donde dicho subdominio (3B) de dicha primera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:40** y dicho subdominio (3B) de dicha tercera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:41**.

7. EL DIACUERPO FC MONOVALENTE BIESPECÍFICO DE LA REIVINDICACIÓN 5, donde dicho subdominio (3B) de dicha primera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:41** y dicho subdominio (3B) de dicha tercera cadena polipeptídica tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:40**.

8. EL DIACUERPO FC MONOVALENTE BIESPECÍFICO DE CUALQUIERA DE LAS REIVINDICACIONES 3 Y 4, donde dicho dominio 3 de dicha primera cadena polipeptídica y/o dicho dominio 3 de dicha tercera cadena polipeptídica comprenden una variante de secuencia CH₂-CH₃ que exhibe una unión modificada a un receptor Fcγ.

9. EL DIACUERPO MONOVALENTE BIESPECÍFICO DE CUALQUIERA DE LAS REIVINDICACIONES 2 Y 2 O EL DIACUERPO FC MONOVALENTE BIESPECÍFICO DE CUALQUIERA DE LAS REIVINDICACIONES 3 A 8, donde dicho dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica comprende un enrollado E (**SEQ ID NO:3**), y dicho dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica comprende un enrollado K (**SEQ ID NO:4**).

10. EL DIACUERPO MONOVALENTE BIESPECÍFICO DE CUALQUIERA DE LAS REIVINDICACIONES 2 Y 2 O EL DIACUERPO FC MONOVALENTE BIESPECÍFICO DE CUALQUIERA DE LAS REIVINDICACIONES 3 A 8, donde dicho dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica comprende un enrollado K (**SEQ ID NO:4**), y dicho dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica comprende un enrollado E (**SEQ ID NO:3**).

11. UN DIACUERPO MONOVALENTE BIESPECÍFICO, DONDE DICHO DIACUERPO MONOVALENTE BIESPECÍFICO PUEDE UNIRSE A UN

EPÍTOPO DE CD3 Y A UN EPÍTOPO DE GPA33, donde dicho diacuerpo monovalente biespecífico comprende:

(1) una primera cadena polipeptídica con la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:28**, y una segunda cadena polipeptídica con tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:30**; o

(2) una primera cadena polipeptídica con la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:35**, y una segunda cadena polipeptídica con tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:30**;

donde dicha primera y dicha segunda cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí por un enlace de disulfuro.

12. UN DIACUERPO FC MONOVALENTE BIESPECÍFICO, donde dicho diacuerpo Fc monovalente biespecífico puede unirse a un epítipo de CD3 y a un epítipo de gpA33, y posee un dominio Fc de IgG, donde dicho diacuerpo Fc monovalente biespecífico comprende:

(1) una primera cadena polipeptídica con la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:42**, una segunda cadena polipeptídica con tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:44** y una tercera cadena polipeptídica con tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:46**; o

(2) una primera cadena polipeptídica con la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:48**, una segunda cadena polipeptídica con tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:28** y una tercera cadena polipeptídica con tiene la secuencia de aminoácidos **SEQ ID NO:46**;

donde dicha primera y dicha segunda cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí por un primer enlace de disulfuro y dichas primera y tercera cadenas polipeptídicas están enlazadas covalentemente entre sí por un segundo enlace de disulfuro.

13. UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE EL DIACUERPO MONOVALENTE BIESPECÍFICO DE CUALQUIERA DE LAS REIVINDICACIONES 1 Y 2 O 9 A 12 O EL DIACUERPO FC MONOVALENTE BIESPECÍFICO DE CUALQUIERA DE LAS REIVINDICACIONES 3 A 10; y un vehículo fisiológicamente aceptable.

REIVINDICACIONES 14 Y 15 ELIMINADAS

14. UNA CÉLULA QUE EXPRESE UNA CADENA POLIPEPTÍDICA DE CUALQUIERA DE LOS DIACUERPOS MONOVALENTES BIESPECÍFICOS DE LAS REIVINDICACIONES 1 Y 2 O 9 A 12 O UNA CADENA POLIPEPTÍDICA DE CUALQUIERA DE LOS DIACUERPOS FC MONOVALENTES BIESPECÍFICOS DE LAS REIVINDICACIONES 3 A 10.

15. UN POLINUCLEÓTIDO QUE CODIFIQUE EL POLIPÉPTIDO DE LA REIVINDICACIÓN 16.

16. UNA CÉLULA QUE EXPRESE UN ANTICUERPO O UNA PORCIÓN O FRAGMENTO POLIPEPTÍDICO DEL MISMO, donde el anticuerpo se une a gpA33, y donde el anticuerpo o la porción o fragmento polipeptídico del mismo comprende:

(1) CDR1 (**SEQ ID NO:14**), CDR2 (**SEQ ID NO:15**) y CDR3 (**SEQ ID NO:16**) de una cadena ligera de un anticuerpo anti-gpA33 humano;

(2) CDR1 (**SEQ ID NO:18**), CDR2 (**SEQ ID NO:19**) y CDR3 (**SEQ ID NO:20**) de una cadena pesada de un anticuerpo anti-gpA33 humano; o

(3) ambos, (1) y (2).

**DIACUERPOS MONOVALENTES BIESPECÍFICOS QUE PUEDEN UNIRSE A
gpA33 Y CD3**

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas:

Esta solicitud reivindica prioridad para las solicitudes de patente de Estados Unidos nº 61/869.528 (presentada el 23 de agosto de 2013; pendiente) y 61/907.691 (presentada el 22 de noviembre de 2013; pendiente), y la solicitud de patente europea nº 13198859 (presentada el 20 de diciembre 2013), cada una de las cuales, en su totalidad, se incorpora al presente, a modo de referencia.

Referencia a listas de secuencias:

La presente solicitud incluye una o más listas de secuencias en virtud de 37 CFR 1.821 y ss., que se presentan en papel y medios legibles por computadora, y cuyas versiones en papel y legibles por computadora se incorporan en su totalidad al presente, a modo de referencia.

Antecedentes de la invención:

Campo de la invención:

La presente invención se refiere a diacuerpos monovalentes biespecíficos que comprenden dos cadenas polipeptídicas y poseen un sitio de unión específico a un epítipo de gpA33 y un sitio de unión específico a un epítipo de CD3 (es decir, un «diacuerpo monovalente biespecífico gpA33 x CD3»). La presente invención se refiere además a diacuerpos monovalentes biespecíficos que comprenden un dominio Fc de inmunoglobulina («diacuerpos Fc monovalentes biespecíficos»), están compuestos de tres cadenas polipeptídicas y poseen al menos un sitio de unión específico a un epítipo de gpA33 y un sitio de unión específico a un epítipo de CD3 (es decir, un «diacuerpo Fc monovalente biespecífico gpA33 x CD3»). Los diacuerpos monovalentes biespecíficos y diacuerpos Fc monovalentes

Doctor
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Asunto: Radicación
No.: 16-57695
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 430
Oficio No.: 3276
Referencia: Respuesta Oficio de forma

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y con la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, en calidad de apoderado del solicitante **MACROGENICS INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 3276**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y de acuerdo con los siguientes argumentos:

1. Petitorio (Art. 27 D486)

En respuesta al numeral 1, se modifica el título de la solicitud de acuerdo a las recomendaciones del examinador.

2. Reivindicaciones relativas a un uso (Art 14 D 486)

Las reivindicaciones 14-15, consideradas no patentables por referirse a un uso, han sido eliminadas.

Anexos

Adjunto al presente escrito:

1. Título modificado
2. Capítulo reivindicatorio modificado.

Notificaciones

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico dbotero@gpzlegal.com.

Atentamente,



MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

T.P. 74.555 del C.S. de la J.