

Bogotá, D.C., 29 de julio de 2016

Doctor
JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-
E. S. D.

REF.: SOLICITANTE: AMGEN RESEARCH GMBH
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

TITULO: "MOLÉCULAS DE UNIÓN PARA BCMA Y CD3"
EXP.: 2014-122453

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO OFICIO NO. 2297

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 GMBH y BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** domiciliadas en München e Ingelheim am Rhein, Alemania, respectivamente, me dirijo a usted respetuosamente con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal.

Se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado, donde se han modificado las reivindicaciones 1, 14 y 16. Además se ha eliminado la reivindicación 17.

1. NO ES UNA INVENCION (Art. 15 D 486 literal (b))

Se ha eliminado la reivindicación 17.

2. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

2.1. Reivindicaciones (Art. 30 D486, Art. 22 PCT)

El nuevo capítulo reivindicatorio que se adjunta consta de un total de 16 reivindicaciones. En el mismo se han introducido enmiendas en la reivindicación 1 de modo que se incluyen las secuencias CDR específicas para el segundo dominio de unión de la molécula reclamada. Asimismo, como ya se indicó, se ha eliminado la anterior reivindicación 17.

- En primer lugar, los Solicitantes consideran importante destacar que la presente invención se basa en la porción de unión a BCMA de las moléculas reclamadas. Específicamente, la característica técnica e inventiva clave es que la porción de unión a BCMA se une al clúster de epítopes E3 en BCMA.

En relación con esto, los Solicitantes no consideran necesario introducir las secuencias de CDR para la porción de unión a CD3 en las reivindicaciones. Dichas secuencias no son necesarias para definir el elemento técnico estructural de la molécula reclamada. Los elementos de unión a CD3 son bien conocidos en el arte. En la memoria descriptiva de la solicitud tal como fuera presentada se proveen numerosos ejemplos de secuencias de CDR que pueden ser utilizadas en la molécula reclamada; véase por ejemplo, página 13 línea 2 a página 15 línea 23 y página 15 línea 32 a página 16 línea 2. En este sentido, dado que dichos elementos de unión a CD3 son bien conocidos en el arte, el término utilizado en las reivindicaciones actuales es claro y por lo tanto, las reivindicaciones sí definen claramente la invención.

No obstante, y solo a fin de facilitar el avance del presente trámite, se han introducido en la reivindicación 1 las secuencias, ya conocidas, correspondientes al dominio de unión a CD3, en términos de las secuencias de los respectivos CDRs de dicho dominio. Se puede encontrar sustento para esta modificación en el párrafo que va desde la página 13 línea 12 a página 15 línea 24. Con estos cambios, los Solicitantes consideran respetuosamente que la reivindicación principal (reivindicación 1) se encuentra ahora definida de manera clara y concisa, proporcionando todas las características técnicas y estructurales a la molécula de unión reclamada.

- En cuanto a la objeción que realiza el Examinador a las reivindicaciones 2 a 4, se considera respetuosamente, que, con las modificaciones efectuadas en este acto a la reivindicación principal, y estando las reivindicaciones 2 a 4 subordinadas a la reivindicación 1, se ha subsanado el aspecto de claridad objetado. Se entiende que -como consecuencia de la dependencia de la reivindicación 1- las reivindicaciones 2 a 4 comprenden también las características esenciales, estructurales y técnicas requeridas, y por lo tanto, no abarcan *"otras alternativas presentes o futuras"*.

- El Examinador objeta las reivindicaciones 12 y 13 por falta de claridad, ya que se refieren a una molécula de ácido nucleico o a un vector que la comprende. Se requiere caracterizar dichas moléculas correctamente. En este aspecto, los Solicitantes desean hacer notar al Examinador que en la memoria descriptiva se proveen numerosos protocolos experimentales que pueden ser utilizados para identificar una secuencia de ácido nucleico que codifica las moléculas de unión reclamadas. Por ejemplo, se hace referencia a la página 27 líneas 17 a 20, y a la página 50 líneas 1 a 25, en las cuales se discuten los ácidos nucleicos de la invención. Se considera que en dichas secciones de la memoria original se provee suficiente información para la persona experta en el arte para preparar la materia reclamada.

- La reivindicación 14 ha sido objetada ya que hace referencia a una célula hospedadora que no está descrita en términos de una línea celular. Los Solicitantes hacen referencia a la memoria descriptiva original, donde se señala que: *"Las células hospedadoras adecuadas incluyen células hospedadoras procariotas y eucariotas incluyendo levaduras, hongos, células de insectos y células de mamíferos."* Adicionalmente, se proveen ejemplos de dichos tipos de células hospedadoras en la descripción tal como presentada (ver página 52 línea 5, a página 53 línea 23). Se ha modificado la reivindicación 14 para especificar este aspecto, con sustento en las secciones mencionadas previamente.

- El Examinador objeta la reivindicación 16, y sugiere definir correctamente la composición. Se ha modificado esta reivindicación incluyendo “un vehículo farmacéuticamente aceptable”. Se puede encontrar soporte para esta modificación y una definición de este término en la página 56 línea 15 hasta la página 57 línea 14, de la solicitud tal como originalmente presentada. Estando la reivindicación 16 subordinada a las reivindicaciones 1 a 11, la composición reclamada comprende todas las limitaciones de las mismas y su alcance se encuentra limitado a las definiciones de las moléculas definidas en dichas reivindicaciones.

3. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TECNICA

3.1. Examen de patentabilidad (Art. 14 D486)

3.1.1. Nivel inventivo (Art. 18 D486)

Primeramente, los Solicitantes desean reiterar al Examinador los comentarios efectuados en la respuesta al examen de fondo previo.

Tal como ya se indicó, la potencia de la molécula biespecífica para BCMA en redireccionar las células T efectoras contra las células diana que expresan BCMA resulta inesperadamente más elevada cuando se direcciona al clúster de epítopes E3 de BCMA en comparación con los anticuerpos con diana en E1/E4 (Ver Ejemplos 11 a 14, relacionados con la actividad citotóxica hacia una línea de células MM humanas y la actividad citotóxica hacia una línea tumoral de macaco). Este efecto en la potencia no puede ser anticipado a partir de los documentos citados por el Examinador.

Específicamente, se destaca la característica técnica e inventiva clave de las moléculas reclamadas: el direccionamiento al clúster de epítopes E3 en BCMA.

En este sentido, la omisión de los CDRs para el dominio de unión a CD3 en las reivindicaciones, se considera no relevante, dado que el dominio de unión de CD3 no cambia el epítopo sobre el BCMA unido por la molécula de unión de la invención.

No obstante, y solo a fin de facilitar el avance del presente trámite, se han introducido en la reivindicación 1 las secuencias, ya conocidas, correspondientes al dominio de unión a CD3, en términos de la secuencia de aminoácidos de dicho dominio. Se puede encontrar sustento para esta modificación en el párrafo que va desde la 13 línea 12 a página 15 línea 24.

El Examinador luego sostiene que la persona experta modificaría la molécula de unión de D5 utilizando la descripción de D4 para arribar a la invención reclamada. Los solicitantes disienten respetuosamente con esta afirmación.

El documento D4 no incluye ninguna preferencia para preparar moléculas de anticuerpo que se sepa se unan al clúster E3 de epítopes en BCMA. Adicionalmente, el documento D5 no menciona BCMA en absoluto. Por lo tanto, no se puede afirmar que la persona experta modificaría las moléculas en D5 para direccionarlas a BCMA, y ciertamente, no para direccionarlas al clúster E3 de epítopes de BCMA.

En cuanto a la reivindicación 15, se hace notar al Examinador que la misma está dirigida a la producción de la materia objeto de la presente invención, estando subordinada a las reivindicaciones 1-11, es decir, *“un procedimiento para la producción de una molécula de*

unión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11", y por lo tanto, también debería ser aceptable.

4. En virtud de los argumentos vertidos anteriormente, los Solicitantes consideran que la característica técnica de 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 clúster de epítopes E3 de BCMA, es inesperada y no puede ser anticipada a partir de los documentos citados. En consecuencia, el objeto reclamado satisface el requerimiento de nivel inventivo.

5. Después de haber modificado las reivindicaciones según las observaciones y sugerencias del Examinador, solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención dado que esta cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Del Señor Director,

POSSE HERRERA RUIZ



HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C 35.455.268 de Bogotá
T.P. 76.985

Anexo: Nuevo capítulo reivindicatorio
Formulario de Modificación