

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **NC2016/0000018** solicitud de patente de invención a favor de Título **ANTICUERPOS ANTI CD3**.

RESPUESTA A EXAMEN FORMAL

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 11866 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 21 de octubre de 2016.

En primer lugar, proponemos el título anticuerpos anti CD3.

Presentamos un nuevo pliego reivindicatorio en el cual consideramos se superan todas y cada una de las objeciones de su despacho. Las objeciones son las siguientes:

“La reivindicación 1 no es clara porque contiene más de un enlazador del tipo comprende lo que dificulta establecer el alcance de la reivindicación, toda vez que no es claro si las secuencias citadas se refieren al primer dominio de unión, al segundo dominio de unión o a los dos. Se sugiere identificar los conjuntos de secuencias que caracterizan cada dominio de manera clara y concisa”.

Frente a la anterior objeción, se ha incluido el enlazados caracterizado porque para diferencia el preámbulo de la parte caracterizante. Adicionalmente, se ha clarificado que las secuencias corresponden al segundo dominio de unión.

“La reivindicación 2 no es clara porque solo proporciona la estructura para uno de los dominios, pero no para los dos dominios que conforman el anticuerpo. Se sugiere a la solicitante definir en una única reivindicación las posibles variantes para los dos dominios del anticuerpo reclamado”.

La reivindicación 2 depende de la reivindicación 1 de tal forma que esta comprende todas y cada una de las características descritas en la reivindicación 1. Teniendo en cuenta que la reivindicación 1 revela las secuencias del segundo dominio de unión y que la reivindicación 2 revela las secuencias del primer grupo de unión, la estructura completa del anticuerpo ha sido claramente definida.

“Las reivindicaciones 3, 5, 7, 10, 12, 14, 17, 24, 26, 28 no tienen sustento puesto que en la descripción no se demuestra que la modificación de cualquier residuo de aminoácido, en cualquier posición de las secuencias reclamadas, de como resultado un anticuerpo con la actividad deseada. Se sugiere indicar las modificaciones específicas de acuerdo a la posición y el aminoácido”

Con el fin de superar la anterior objeción, todas las reivindicaciones dirigidas a referencias a porcentajes de identidad han sido eliminadas. Adicionalmente, la reivindicación de kit ha sido eliminada.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Del Señor Director

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti- CD20 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti- CD3 que comprende un segundo dominio de unión, comprendiendo el segundo dominio de unión las secuencias de aminoácidos de cualquiera de los siguientes grupos de seis regiones hipervariables (HVR)-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, and HVR-L3-secuencias, respectivamente:

SEQ ID NOs: 1-6;
SEQ ID NOs: 7, 8, 181, 10, 11, y 182;
SEC ID N°: 23, 183, 25, 26, 27, y 28;
SEQ ID NOs: 31-36;
SEQ ID NOs: 37-42;
SEQ ID NOs: 43-48;
SEQ ID NOs: 49-54;
SEQ ID NOs: 55-60;
SEQ ID NOs: 61-66;
SEQ ID NOs: 67-72;
SEQ ID NOs: 73-78;
SEQ ID NOs: 79-84;
SEQ ID NOs: 85-90;
SEQ ID NOs: 91-96;
SEQ ID NOs: 97 a 102;
SEQ ID NOs: 103-108;
SEQ ID NOs: 109-114;
SEQ ID NOs: 115-120;
SEQ ID NOs: 121-126;
SEQ ID NOs: 127-132;
SEQ ID NOs: 133-138;
SEQ ID NOs: 139-144;
SEQ ID NOs: 145-150;
SEQ ID NOs: 151-156; o
SEQ ID NOs 631-636.

2. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el primer dominio de unión comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR):
 - (a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157;
 - (b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158;
 - (c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159;
 - (d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160;
 - (e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161; y

- (f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162.
3. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en el que el segundo dominio de unión comprende una HVR- H1, una HVR -H2, una HVR- H3, una HVR- L1, una HVR- L2, y una HVR -L3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 7-12; SEQ ID NOs: 7, 8, 13, 10, 11, y 12; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 14; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 15; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 16; SEQ ID NOs: 7, 8, 17, y 10 a 12; SEQ ID NOs: 7, 8, 19, y 10 a 12; SEQ ID NOs: 7, 8, 20, y 10 a 12; o SEQ ID NOs: 7, 8, 21, 10, 11, y 22, respectivamente.
 4. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 1, en donde el segundo dominio de unión comprende un HVR-H1, un HVR-H2, un HVR-H3, un HVR-L1, un HVR-L2, y un HVR-L3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 23-28; SEQ ID NOs: 23, 29, y 25-28; SEQ ID NOs: 23, 30, y 25-28, respectivamente.
 5. Un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti- HER2 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti- CD3 que comprende un segundo dominio de unión, comprendiendo el segundo dominio de unión las secuencias de aminoácidos de cualquiera de los siguientes grupos de seis secuencias de regiones hipervariables (HVR)-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, y HVR-L3 - respectivamente:

SEQ ID NOs: 1-6;
 SEQ ID NOs: 7, 8, 181, 10, 11, y 182;
 SEC ID Nº: 23, 183, 25, 26, 27, y 28;
 SEQ ID NOs: 31-36;
 SEQ ID NOs: 37-42;
 SEQ ID NOs: 43-48;
 SEQ ID NOs: 49-54;
 SEQ ID NOs: 55-60;
 SEQ ID NOs: 61-66;
 SEQ ID NOs: 67-72;
 SEQ ID NOs: 73-78;
 SEQ ID NOs: 79-84;
 SEQ ID NOs: 85-90;
 SEQ ID NOs: 91-96;
 SEQ ID NOs: 97 a 102;
 SEQ ID NOs: 103-108;
 SEQ ID NOs: 109-114;
 SEQ ID NOs: 115-120;
 SEQ ID NOs: 121-126;
 SEQ ID NOs: 127-132;
 SEQ ID NOs: 133-138;
 SEQ ID NOs: 139-144;
 SEQ ID NOs: 145-150;
 SEQ ID NOs: 151-156; o
 SEQ ID NOs 631-636.

6. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 5, en el que el primer dominio de unión comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR):
 - a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169;
 - b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170;
 - c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171;
 - d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172;
 - e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173; y
 - f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174
7. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 5, en el que el segundo dominio de unión comprende una HVR- H1, una HVR -H2, una HVR- H3, una HVR- L1, una HVR- L2, y una HVR -L3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 7-12; SEQ ID NOs: 7, 8, 13, 10, 11, y 12; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 14; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 15; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 16; SEQ ID NOs: 7, 8, 17, y 10 a 12; SEQ ID NOs: 7, 8, 19, y 10 a 12; SEQ ID NOs: 7, 8, 20, y 10 a 12; o SEQ ID NOs: 7, 8, 21, 10, 11, y 22, respectivamente.
8. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 5, en el que el segundo dominio de unión comprende una HVR- H1, una HVR -H2, una HVR- H3, una HVR- L1, una HVR- L2, y una HVR -L3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 23-28; SEQ ID NOs: 23, 29, y 25 a 28; SEQ ID NOs: 23, 30, y 25-28, respectivamente.
9. Un anticuerpo biespecífico que se une a FcRH5 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti- FcRH5 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti- CD3 que comprende un segundo dominio de unión, comprendiendo el segundo dominio de unión las secuencias de aminoácidos de cualquiera de los siguientes grupos de secuencias de seis regiones hipervariables (HVR) -H1, HVR- H2, H3, HVR - HVR -L1, HVR- L2, L3 y HVR - respectivamente:

SEQ ID NOs: 1-6;

SEQ ID NOs: 7, 8, 181, 10, 11, y 182;

SEC ID Nº: 23, 183, 25, 26, 27, y 28;

SEQ ID NOs: 31-36;

SEQ ID NOs: 37-42;

SEQ ID NOs: 43-48;

SEQ ID NOs: 49-54;

SEQ ID NOs: 55-60;

SEQ ID NOs: 61-66;

SEQ ID NOs: 67-72;

SEQ ID NOs: 73-78;

SEQ ID NOs: 79-84;
SEQ ID NOs: 85-90;
SEQ ID NOs: 91-96;
SEQ ID NOs: 97 a 102;
SEQ ID NOs: 103-108;
SEQ ID NOs: 109-114;
SEQ ID NOs: 115-120;
SEQ ID NOs: 121-126;
SEQ ID NOs: 127-132;
SEQ ID NOs: 133-138;
SEQ ID NOs: 139-144;
SEQ ID NOs: 145-150;
SEQ ID NOs: 151-156; o
SEQ ID NOs 631-636.

10. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 9, en el que el primer dominio de unión comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR):
 - (a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163;
 - (b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164;
 - (c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165;
 - (d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166;
 - (e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167; y
 - (f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168.
11. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 9, en el que el segundo dominio de unión comprende una HVR- H1, una HVR -H2, una HVR- H3, una HVR- L1, una HVR- L2, y una HVR -L3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 7-12; SEQ ID NOs: 7, 8, 13, 10, 11, y 12; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 14; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 15; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 16; SEQ ID NOs: 7, 8, 17, y 10 a 12; SEQ ID NOs: 7, 8, 19, y 10 a 12; SEQ ID NOs: 7, 8, 20, y 10 a 12; o SEQ ID NOs: 7, 8, 21, 10, 11, y 22, respectivamente.
12. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 9, en donde el segundo dominio de unión comprende un HVR-H1, un HVR-H2, un HVR-H3, un HVR-L1, un HVR-L2, y un HVR-L3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 23-28; SEQ ID NOs: 23, 29, y 25-28; SEQ ID NOs: 23, 30, y 25-28, respectivamente.

13. Un anticuerpo biespecífico que se une a LYPD1 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende (a) un brazo anti- LYPD1 que comprende un primer dominio de unión y (b) un brazo anti- CD3 que comprende un segundo dominio de unión, comprendiendo el segundo dominio de unión las secuencias de aminoácidos de cualquiera de los siguientes grupos de seis regiones hipervariables (HVR) -H1, HVR- H2, H3, HVR - HVR -L1, HVR- L2, L3 y HVR - secuencias, respectivamente:

SEQ ID NOs: 1-6;
SEQ ID NOs: 7, 8, 181, 10, 11, y 182;
SEC ID Nº: 23, 183, 25, 26, 27, y 28;
SEQ ID NOs: 31-36;
SEQ ID NOs: 37-42;
SEQ ID NOs: 43-48;
SEQ ID NOs: 49-54;
SEQ ID NOs: 55-60;
SEQ ID NOs: 61-66;
SEQ ID NOs: 67-72;
SEQ ID NOs: 73-78;
SEQ ID NOs: 79-84;
SEQ ID NOs: 85-90;
SEQ ID NOs: 91-96;
SEQ ID NOs: 97 a 102;
SEQ ID NOs: 103-108;
SEQ ID NOs: 109-114;
SEQ ID NOs: 115-120;
SEQ ID NOs: 121-126;
SEQ ID NOs: 127-132;
SEQ ID NOs: 133-138;
SEQ ID NOs: 139-144;
SEQ ID NOs: 145-150;
SEQ ID NOs: 151-156; o
SEQ ID NOs 631-636.

14. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 13, en el que el primer dominio de unión comprende las siguientes seis regiones hipervariables (HVR):

- (a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175;
- (b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176;
- (c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177;
- (d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178;
- (e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179; y
- (f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180.

15. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 13, en el que el segundo dominio de unión comprende una HVR- H1, una HVR -H2, una HVR- H3, una HVR- L1, una HVR- L2, y una HVR -L3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 7-12; SEQ ID NOs: 7, 8, 13, 10, 11, y 12; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 14; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 15; SEQ ID NOs: 7 a 11 y 16; SEQ ID NOs: 7, 8, 17, y 10 a 12; SEQ ID NOs: 7, 8, 19, y 10 a 12; SEQ ID NOs: 7, 8, 20, y 10 a 12; o SEQ ID NOs: 7, 8, 21, 10, 11, y 22, respectivamente.
16. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 13, en el que el segundo dominio de unión comprende una HVR- H1, una HVR -H2, una HVR- H3, una HVR- L1, una HVR- L2, y una HVR -L3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 23-28; SEQ ID NOs: 23, 29, y 25 a 28; SEQ ID NOs: 23, 30, y 25-28, respectivamente.
17. Un anticuerpo biespecífico que se une a CD20 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende un brazo anti- CD20 que comprende un primer dominio de unión que comprende las siguientes seis HVR:
 - (a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157;
 - (b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158;
 - (c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159
 - (d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160;
 - (e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161; y
 - (f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162; yun brazo anti- CD3 que se une a un epítipo en CD3 que comprende el residuo de aminoácido Glu6
18. Un anticuerpo biespecífico que se une a HER2 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende un brazo anti- HER2 que comprende un primer dominio de unión, comprendiendo el primer dominio de unión las siguientes seis HVR:
 - (a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169;
 - (b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170;
 - (c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 171;
 - (d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172;
 - (e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 173; y
 - (f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174; y

un brazo anti- CD3 que se une a un epítipo en CD3 que comprende el residuo de aminoácido Glu6

19. Un anticuerpo biespecífico que se une a FcRH5 y CD3, caracterizado porque el anticuerpo biespecífico comprende un brazo anti- FcRH5 que comprende un primer dominio de unión, comprendiendo el primer dominio de unión las siguientes seis HVR:

- (a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 163;
 - (b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164;
 - (c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 165;
 - (d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166;
 - (e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167; y
 - (f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168; y
- un brazo anti- CD3 que se une a un epítipo en CD3 que comprende el residuo de aminoácido Glu6

20. Un anticuerpo biespecífico que se une a LYPD1 y CD3, donde el anticuerpo biespecífico comprende un brazo anti- LYPD1 que comprende un primer dominio de unión que comprende las siguientes seis HVR:

- (a) una HVR -H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 175;
 - (b) una HVR -H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176;
 - (c) una HVR -H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 177;
 - (d) una HVR -L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178;
 - (e) una HVR- L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 179; y
 - (f) una HVR -L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180;
- y
- un brazo anti- CD3 que se une a un epítipo en CD3 que comprende el residuo de aminoácido Glu6

21. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 17-20, en el que el epítipo en CD3 comprende, además, uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste de Gln1, Asp2, y Met7.

22. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 17-20, en el que el epítipo en CD3 comprende residuos de aminoácidos Gln1, Asp2, y Glu6.
23. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 17-20, en el que el epítipo en CD3 no comprende residuo de aminoácido Glu5.
24. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 9 y 13, en el que el segundo dominio de unión se une a un polipéptido CD3ε humano o un mono cynomolgus (cyno) polipéptido CD3ε.
25. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 24, donde el anticuerpo biespecífico se une al polipéptido CD3ε humano con una Kd de 250 nM o inferiores.
26. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 9 y 13, en donde el anticuerpo biespecífico comprende una mutación de sustitución en la región Fc que reduce la función efectora.
27. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 26, en el que la mutación de sustitución es de mutación aglycosilacion de sitio.
28. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 27, en el que la mutación en el sitio aglicosilación está en el residuo de aminoácido N297, L234, L235, y / o D265 (numeración de la UE).
29. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 28, en el que la mutación en el sitio aglicosilación se selecciona del grupo que consiste en N297G, N297A, L234A, L235, y D265A.
30. El anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 9 y 13, en el que el anticuerpo biespecífico es monoclonal, humano, humanizado, o quimérico.
31. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 30, en el que el anticuerpo biespecífico es un fragmento de anticuerpo que se une a CD20 y CD3; HER2 y CD3; FcRH5 y CD3; o LYPD1 y CD3.
32. El anticuerpo biespecífico de la reivindicación 30, en el que el anticuerpo biespecífico es un anticuerpo de longitud completa.
33. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 9 y 13.
34. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 33.
35. Una célula huésped que comprende el vector de la reivindicación 34.

36. Un método para producir el anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 9 y 13, caracterizado porque el método comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 35 en un medio de cultivo.
37. Una composición que comprende el anticuerpo biespecífico de cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 9 y 13.