

SEÑOR DIRECTOR
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto: **Solicitud No.:** **16052454**
Oficio No.: **9235**
Referencia: **Respuesta examen de**
patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **MACROGENICS, INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 9235**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LA INVENCION

- 1.1. En cuanto a la objeción referente a que la reivindicación 5 no es clara porque la modificación específica y/o secuencia de la variante descrita CH2-CH3 no está especificada, se debe tener en cuenta que dicha reivindicación depende de la reivindicación 1, la cual divulga la secuencia de aminoácidos específica de los dominios VL y VH de la molécula objeto de la presente invención. Por lo tanto, la reivindicación 5 incluye las características descritas en la reivindicación 1 incluyendo las secuencias de aminoácidos de los dominios VL y VH de la molécula objetivo, como se expone en la reivindicación 1. Por lo tanto, es claro que la reivindicación 5 cuenta con las características estructurales suficientes para definir el diacuerpo y modificarla conllevaría a una indebida limitación del alcance de la solicitud.

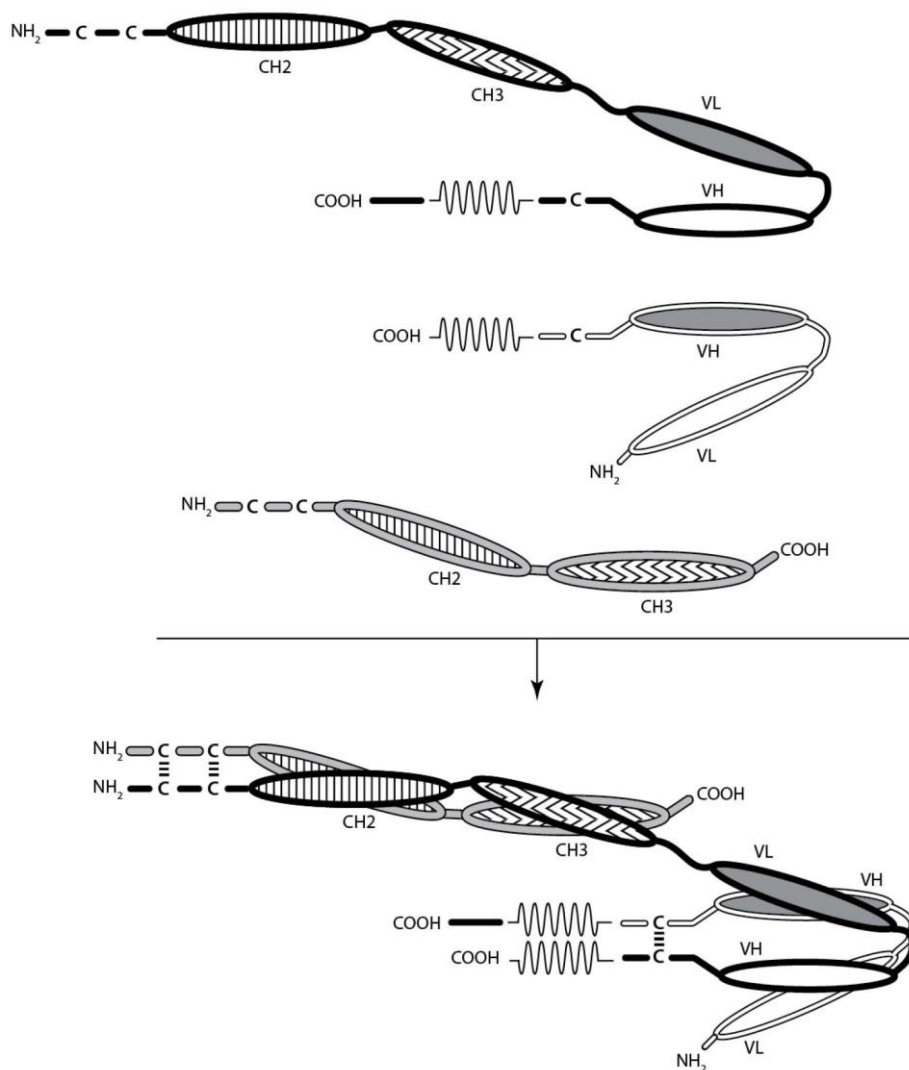
2. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó como estado de la técnica más cercano a la invención los documentos titulados "*Covalent diabodies and uses thereof*" (D1 - WO2012162068) y "*Deimmunized serum-binding domains and their use for extending serum half-life*" (D2- US20100174053).

3. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

- 3.1. La reivindicación 1 fue objetada por falta de nivel inventivo, a la luz de D1 y D2. Es bien conocido que la estructura del diacuerpo reivindicado y la estructura de la molécula descrita por D1 son diferentes. Sin embargo, el examinador indica que D2 divulga un diacuerpo que es capaz de ligarse a CD32B y CD79B, los cuales comprenden en particular, realizaciones de la tercera y cuarta cadena de polipéptidos. El examinador concluye que una persona versada en la materia podría llegar a los diacuerpos de la presente invención, gracias a la combinación de las enseñanzas de D1 y D2. Respetuosamente se solicita reconsiderar dicha conclusión.
- 3.2. La presente invención es dirigida a diacuerpos Fc monovalentes biespecíficos, que son capaces de ligarse a CD32B y CD79B, y a los usos de dichas moléculas en el tratamiento de enfermedades o condiciones inflamatorias, en particular, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de injerto contra huésped (ver página 1, párrafo 3). Las moléculas reivindicadas muestran una estabilidad aumentada y funcionalidad superior en comparación con moléculas del estado del arte no optimizadas (ver página 10, párrafo 2, ver también página 8 párrafos 2 y 3 y página 9).
- 3.3. Los diacuerpos reclamados cuentan con tres cadenas de polipéptidos, en donde la primera y segunda cadena se asocian entre sí, a través de la heterodimerización para formar un sitio de unión específico para un epítipo de CD32B y un sitio de unión específico para un epítipo de CD79B. Por lo tanto, los diacuerpos Fc monovalentes biespecíficos CD32B y CD79B, son monovalentes en el sentido de que son capaces de unirse a sólo una copia de un epítipo de CD32B y a una sola copia de un epítipo de CD79b, pero biespecífico en el sentido de que un solo diacuerpo es capaz de ligarse simultáneamente al epítipo de CD32B y al epítipo de CD79B.
- 3.4. Adicionalmente, los diacuerpos reclamados poseen un dominio Fc IgG, en donde las primera y tercera cadenas de polipéptidos son enlazados covalentemente a uno u otro para formar el dominio Fc, por ejemplo,

como se muestra en la figura 1 de la solicitud, que se muestra a continuación.



- 3.5. Como se muestra arriba, la primera cadena de polipéptidos incluye un péptido que contiene cisteína (por ejemplo, sub-dominio 1A como se divulga en la reivindicación 1) y una porción de polipéptido de un dominio Fc IgG (por ejemplo, sub-dominio 1B comprende dominios CH₂ y CH₃). La primera cadena polipeptídica también incluye un dominio VL capaz de ligarse a CD32B (por ejemplo, sub-dominio 2^a que comprende SEQ ID NO:11) y a un dominio VH capaz de ligarse a CD79b (por ejemplo, sub-dominio 2B que comprende SEQ ID NO:14). El dominio VL y VH de la primera cadena polipeptídica están separados por un enlazador peptídico (por ejemplo, enlazador peptídico que comprende SEQ ID NO:4). La primera cadena polipeptídica además incluye además un dominio E-coil o un dominio K-coil (por ejemplo, Dominio 3 comprende ya sea SEQ ID NO:7 o SEQ ID NO:8), lo cual es separado de los dominios VL/VH (por ejemplo, Dominio 2) a través de

un enlazador peptídico (por ejemplo, un enlazador peptídico que comprende SEQ ID NO:5). Un péptido espaciador terminal C (por ejemplo, un péptido que comprende SEQ ID NO:6) es enlazado al dominio E-coil o K-coil.

3.6. La segunda cadena polipeptídica incluye un dominio VL capaz de unirse a CD79b (por ejemplo, sub-dominio 1A que comprende SEQ ID NO:13) y a un dominio VH capaz de unirse a CD32B (por ejemplo, sub-dominio 1B que comprende SEQ ID NO:12). Los dominios VL y VH de la segunda cadena polipeptídica son también separados por un enlazador peptídico (por ejemplo, un enlazador peptídico que comprende SEQ ID NO:4). La segunda cadena polipeptídica también incluye ya sea un dominio E-coil o un dominio K-coil (por ejemplo, dominio 2 que comprende ya sea SEQ ID NO:8 o SEQ ID NO:7), en donde el dominio objetivo de la primera y segunda cadena polipeptídica no son ambos dominios E-coil o ambos dominios K-coil. La tercera cadena polipeptídica incluye un péptido que contiene cisteína (por ejemplo, sub-dominio 1A) y una porción de polipéptido de un dominio Fc IgG (por ejemplo, sub-dominio 1B que comprende dominios CH2 y CH3).

3.7. Por lo tanto, el dominio objeto de la primera cadena polipeptídica, la segunda cadena polipeptídica, y la tercera cadena polipeptídica, se asocian de tal manera que:

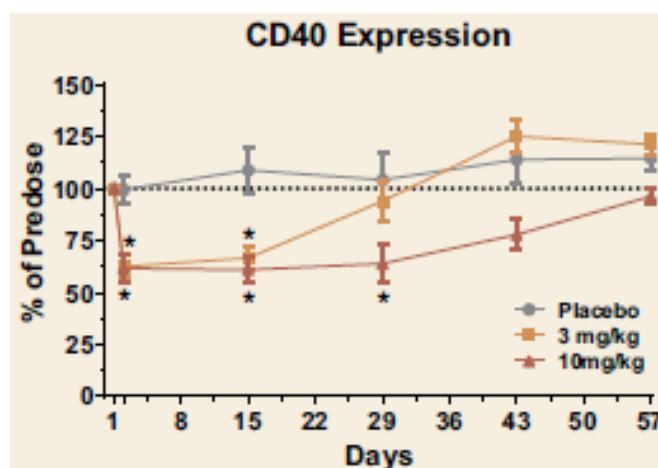
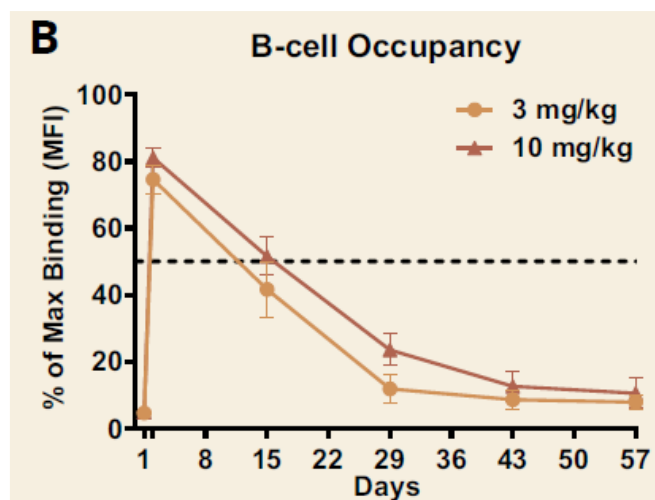
- La porción de polipéptido del dominio IgG de la primera y tercera cadena polipeptídica forman un dominio Fc IgG;
- El dominio VL de la primera cadena polipeptídica y el dominio VH de la segunda cadena polipeptídica forma un dominio de unión que une CD32B;
- El dominio VH de la primera cadena polipeptídica y el dominio VL de la segunda cadena polipeptídica, forman un dominio de unión que une CD79b.
- El dominio E-coil cargado negativamente de una de las primera o segunda cadenas polipeptídicas asociadas con el dominio K-coil cargado positivamente de la otra primera o segunda cadena polipeptídica; y
- El péptido que contiene cisteína de la primera cadena polipeptídica está unido covalentemente al péptido que

contiene cisteína de la tercera cadena polipeptídica mediante los residuos de cisteína.

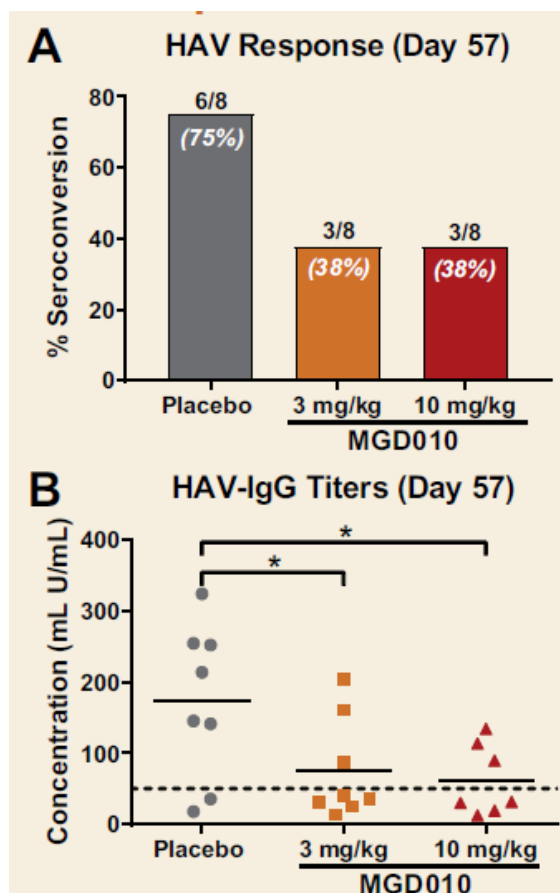
- 3.8. Debido a el posicionamiento y estructura optimizados de los dominios y enlazadores peptídicos de la primera, segunda y tercera cadena (definidos en las reivindicaciones por una secuencia de aminoácidos), se logra la producción de diacuerpos Fc no mono-específicos, estables heterodímeros, que muestran mayor funcionalidad en comparación con los diacuerpos no optimizados que se encuentran en el estado del arte (ver página 10, párrafo 2).
- 3.9. D1 divulga polipéptidos que comprenden una porción de una proteína de unión a la albúmina desinmunizada capaz de unirse a suero de albumina, en donde la presencia de la porción de proteína de unión a la albúmina desinmunizada, extiende la vida media del suero del polipéptido en relación con la vida media del suero si carece de dicha porción (ver D1, resumen y campo de la invención). Como tal, el enfoque de la invención descrita por D1 es bastante diferente de la presente solicitud. El examinador indica que D1 divulga construcciones biespecíficas CD32B × CD79 ejemplares, CD32B-CD79-1 y CD32B-CD79-2 (ver D1, sección 6.11, párrafo [00565-00572]). Sin embargo, las construcciones ejemplares descritas en la Sección 6.11 de D1 no incluyen tres cadenas polipeptídicas como las reivindicadas en la presente invención. Tampoco estas construcciones ejemplares tienen dominios E-coil y K-coil o un dominio Fc IgG como se reivindica en la presente invención. El solicitante por lo tanto muestra que la estructura de las moléculas descritas por D1 son bastante diferentes de las moléculas reivindicadas en la presente solicitud (como se muestra en la Figura 1 de la presente solicitud).
- 3.10. D2 divulga construcciones biespecíficas CD32B × CD79 ejemplares, CD32B-CD79-1 y CD32B-CD79-2 (ver D2, sección 6.11, párrafo [00569]). Sin embargo, las construcciones ejemplares divulgadas en la sección 6.11 de D2 no incluyen tres cadenas de polipéptidos como lo reivindicado en la presente invención. El solicitante, por lo tanto, concluye que la estructura de las moléculas CD32B x CD79 divulgadas

por D2 son igualmente diferentes de las moléculas reivindicadas en la presente solicitud.

3.11. Además, el solicitante ha demostrado la funcionalidad superior de las moléculas reivindicadas. Al respecto, se ha demostrado en estudios clínicos la eficacia de un diacuerpo referido por el Solicitante como "MGD010". MGD010 es un diacuerpo diseñado por el solicitante que tiene una estructura abarcada por las presentes reivindicaciones. En particular, MGD010 fue diseñado para explotar la función inhibidora de CD32B a través de su co-ligación simultánea con el componente BCR, CD79b. Los ensayos iniciales de Fase 1 realizados en sujetos sanos demostraron que el MGD010 fue bien tolerado en dosis únicas, con escalamiento de dosis de hasta 10 mg / kg, y sin evidencia de activación o agotamiento periférico de células B. Además, el impacto de MGD010 en la respuesta inmune a la vacunación contra la hepatitis A (HAV) también se evaluó en sujetos sanos.



- 3.12. Los datos demuestran que MGD010 fue seguro y bien tolerado in sujetos sanos como una administración única de 3 o 10 mg / kg, con dosis-proporcional, farmacocinética extendida. Los niveles de dosis testeada, resultaron en la ocupación del receptor sustancialmente completa, con la reducción de la saturación proporcional a la dosis. Los resultados del análisis de ocupación de células B se muestran en la gráfica de arriba. Las muestras de sangre entera periférica se analizaron para MGD010 unido a células por citometría de flujo con un anticuerpo específico de MGD010. La línea discontinua en el gráfico indica la ocupación del 50% de los receptores de células B, un nivel demostrado para lograr la máxima inhibición de la activación de células B in vitro.
- 3.13. Más aún, MGD010 indujo la modulación de los niveles de expresión de BCR, junto con una disminución en la expresión de CD40, una molécula coestimuladora de células B. El nivel de expresión de CD40 en células B periféricas se analizó por citometría de flujo. Los resultados se muestran arriba, en los que CD40% MFI con relación a la línea de base se presenta como media $\pm$ SEM (* p <0,05 en comparación con placebo). Aunque se observó una disminución sustancial en la expresión de la superficie celular de CD40 en sujetos, no se observó ningún efecto sobre otros marcadores de superficie celular.
- 3.14. De acuerdo con su mecanismo de acción, una administración única de MGD010 inhibía la respuesta humoral a la vacuna de hepatitis A en ambos niveles de dosis de 3 y 10 mg / kg. Haciendo referencia al gráfico del panel A, que se muestra abajo, la detección de anticuerpos IgG anti-HAV en suero se realizó usando inmunoensayo de micropartículas de quimioluminiscencia (CMIA). Las muestras con valores de señal / corte ≥ 1.00 se consideraron positivas (seroconvertidas). Haciendo referencia al panel B abajo, los títulos de IgG anti-HAV en suero se determinaron mediante CMIA cuantitativo, en donde la línea punteada indica el valor de corte definido como positivo para seroconversión (* p <0,05 comparado con placebo).



3.15. Por tanto, se demostró que MGD010 modula la función de células B sin depleción de células B. En condiciones normales, las células B utilizan CD32B como uno de los reguladores negativos clave para asegurar que la tolerancia se mantiene y la enfermedad autoinmune no ocurre. MGD010 explota este mecanismo y desencadena este inhibidor de lazo de control inmune para la inhibición de la función de las células B. Se sostiene que estos estudios demuestran la funcionalidad superior de los diacuerpos de la presente invención, que proporcionan un efecto inmunomodulador que compite eficazmente con la función de las células B, demuestran una farmacocinética prolongada y un excelente perfil de seguridad.

3.16. De acuerdo a todo lo anterior, se debe tener en cuenta que los diacuerpos reivindicados en la presente invención son diferentes estructuralmente y cuentan con una funcionalidad superior a las moléculas descrita en D1 y D2. Por lo tanto, el solicitante amablemente solicita que se reconsideren las objeciones al nivel inventivo de la solicitud.

4. PETICIÓN

- 4.1. Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el pliego reivindicatorio cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

5. 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 patentes@gpzlegal.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

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

cmr