

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un diacuerpo de secuencia optimizada capaz de unirse a un epítipo de CD123 y a un epítipo de CD3, en el que el diacuerpo comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, unido covalentemente a la otra, en el que:

A. La primera cadena polipéptidica comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:

i. un Dominio 1, que comprende

(1) Un subdominio (1A), que comprende un Dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VL_{CD3}) (**SEQ ID NO: 21**); y

(2) Un subdominio (1B), que comprende un Dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD123 (VH_{CD123}) (**SEQ ID NO: 26**),

en el que dichos sub-dominios 1A y 1B están separados uno del otro por un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 29**);

ii. un Dominio 2, en el que dicho Dominio 2 es un Dominio E-coil (**SEQ ID NO: 34**) o un Dominio K-coil (**SEQ ID NO: 35**), en el que dicho Dominio 2 se separa de dicho Dominio de 1 por un conector peptídico (**SEQ ID NO: 30**); y

B. la segunda cadena polipéptidica comprende, en la dirección N-terminal a C-terminal:

i. un dominio 1, que comprende

(1) un subdominio (1A), que comprende un Dominio VL de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD123 (VL_{CD123}) (**SEQ ID NO: 25**); y

(2) un subdominio (1B), que comprende un Dominio VH de un anticuerpo monoclonal capaz de unirse a CD3 (VH_{CD3}) (**SEQ ID NO: 22**),

en el que dichos sub-dominios 1A y 1B están separados uno del otro por un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 29**);

ii. un Dominio 2, en el que dicho Dominio 2 es un Dominio K-coil (**SEQ ID NO: 35**) o un Dominio E-coil (**SEQ ID NO: 34**), en el que dicho Dominio 2 se separa de dicho Dominio 1 por un conector peptídico (**SEQ ID NO: 30**); y donde dicho Dominio 2 de dichas primera y segunda cadenas de polipéptidos no son ambas Dominios E-coil o ambas Dominios K-coil;

y en donde:

(a) dicho Dominio VL de dicha primera cadena de polipéptido y dicho Dominio VH de dicha segunda cadena de polipéptido forman un Dominio de Unión a Antígeno capaz de unirse específicamente a un epítipo de CD3; y

(b) dicho Dominio VL de dicha segunda cadena de polipéptido y dicho dominio VH de dicha primera cadena de polipéptido forman un Dominio de Unión a Antígeno capaz de unirse específicamente a un epítipo de CD123.

2. El diacuerpo de la reivindicación 1, en el que dicha primera cadena polipeptídica comprende adicionalmente un Dominio de Unión a Albúmina-(**SEQ ID NO: 36**) unido a dicho Dominio de 2 a través de un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 31**).

3. El diacuerpo de la reivindicación 1, en el que dicha segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente un Dominio 3 que comprende un Dominio CH2 y CH3 de un Dominio Fc de inmunoglobulina (**SEQ ID NO: 37**), en el que dicho Dominio de 3 está vinculado a dicho Dominio 1 a través de un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 33**).

4. El diacuerpo de la reivindicación 1, en el que dicha primera cadena polipeptídica comprende adicionalmente un Dominio 3 que comprende un Dominio CH2 y CH3 de un Dominio Fc de inmunoglobulina (**SEQ ID NO: 37**), en el que dicho Dominio de 3 está vinculado a dicho Dominio 1 a través de un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 33**).

5. El diacuerpo de la reivindicación 1, en el que dicha segunda cadena polipeptídica comprende adicionalmente un dominio 3 que comprende un Dominio CH2 y CH3 de un dominio Fc de inmunoglobulina (**SEQ ID NO: 37**), en el que dicho Dominio 3 está vinculado a dicho Dominio 2 a través de un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 32**).

6. El diacuerpo de la reivindicación 1, en el que dicha primera cadena polipeptídica comprende adicionalmente un Dominio 3 que comprende un Dominio CH2 y CH3 de un Dominio Fc de inmunoglobulina (**SEQ ID NO: 37**), en el que dicho Dominio de 3 está vinculado a dicho Dominio 2 a través de un enlazador peptídico (**SEQ ID NO: 32**).

7. El diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde dicho diacuerpo además comprende una tercera cadena polipeptídica que comprende un Dominio CH2 y CH3 de un Dominio de inmunoglobulina Fc (**SEQ ID NO: 11**).

8. El diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en donde dicho diacuerpo además comprende un péptido que contiene cisteína (SEQ ID NO:55) N-terminal a dicho Dominio CH2 y CH3 de dicho Dominio de inmunoglobulina Fc (**SEQ ID NO: 11**).

9. El diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho Dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica es un Dominio K-coil (**SEQ ID NO: 35**) y dicho Dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica es un Dominio E-coil (**SEQ ID NO: 34**).

10. El diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicho Dominio 2 de dicha primera cadena polipeptídica es un Dominio E-coil (**SEQ ID NO: 34**) y dicho Dominio 2 de dicha segunda cadena polipeptídica es un Dominio K-coil (**SEQ ID NO: 35**).

11. El diacuerpo de cualquier reivindicación precedente, en el que el diacuerpo es capaz de reaccionar de forma cruzada con las proteínas CD123 y CD3 tanto de humanos como de primates.

12. Un diacuerpo biespecífico capaz de unirse a un epítipo de CD123 y a un epítipo de CD3, en el que el diacuerpo comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, una unida covalentemente a la otra, donde: dicho diacuerpo biespecífico comprende:

A. una primera cadena polipeptídica que tiene la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO: 1**; y

B. una segunda cadena polipeptídica que tiene la secuencia de aminoácidos de **SEQ ID NO: 3**;

en que dicha primera y dicha segunda cadenas polipeptídicas están unidas covalentemente entre sí por un enlace disulfuro.

13. Un diacuerpo biespecífico capaz de unirse a un epítipo de CD123 y a un epítipo de CD3, en el que el diacuerpo comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, una unida covalentemente a la otra, que además comprende una tercera cadena polipeptídica, en donde: dicho diacuerpo biespecífico comprende:

A. una primera cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13;

B. una segunda cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15;

C. una tercera cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54,

en donde dichas primera y segunda cadenas se encuentran covalentemente unidas una a la otra por un enlace de disulfuro.

14. Un diacuerpo biespecífico capaz de unirse a un epítipo de CD123 y a un epítipo de CD3, en el que el diacuerpo comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, una unida covalentemente a la otra, que además comprende una tercera cadena polipeptídica, en donde: dicho diacuerpo biespecífico comprende:

A. una primera cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17;

B. una segunda cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

C. una tercera cadena polipeptídica que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54,

en donde dichas primera y segunda cadenas se encuentran covalentemente unidas una a la otra por un enlace de disulfuro.

15. Una composición farmacéutica que comprende el diacuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo fisiológicamente aceptable.

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

Asunto: **Solicitud No.:** **16057700**
Oficio No.: **9233**
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. 9233**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el Examinador, el solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- 1.1. La ha modificado la dependencia de la reivindicación 7 a cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6.
- 1.2. Asimismo, la reivindicación 8 se ha modificado para hacer referencia específicamente a un péptido que contiene cisteína.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la materia contenida en la solicitud originalmente presentada.

2. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó como estado de la técnica más cercano a la invención los documentos titulados "*CD3-binding molecules capable of binding to human and non-human CD3*" (D1 - WO2012162067) y "*Humanized anti-interleukin 3 receptor alpha chain antibodies*" (D2- US20130137855).

3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD DE LA INVENCION

- 3.1. El examinador indica que las reivindicaciones 1, 3-6, 9-12 y 15, no cuentan con nivel inventivo a la luz de D1 y D2. En particular, el examinador indica que D1 divulga un diacuerpo que incluye una primer y segunda cadena de polipeptídica que se unen covalentemente entre sí, mientras que D2 divulga de forma general, la posibilidad de un diacuerpo capaz de unirse a CD123 y CD3.
- 3.2. Por su parte, la presente invención es dirigida a diacuerpos monovalentes biespecíficos CD123 x CD3 optimizados por secuencias, que son capaces de unirse simultáneamente a CD123 y CD3. Las moléculas reclamadas exhiben una estabilidad aumentada y funcionalidad superior, en comparación con moléculas del estado del arte, no optimizadas.
- 3.3. Los diacuerpos reivindicados están compuestos por al menos dos cadenas de polipéptidos que se asocian entre sí para formar un sitio de unión específico para un epítipo de CD123 y un sitio de unión específica para un epítipo de CD3, por ejemplo, como se muestra en la figura 2 de la solicitud, que se encuentra a continuación:

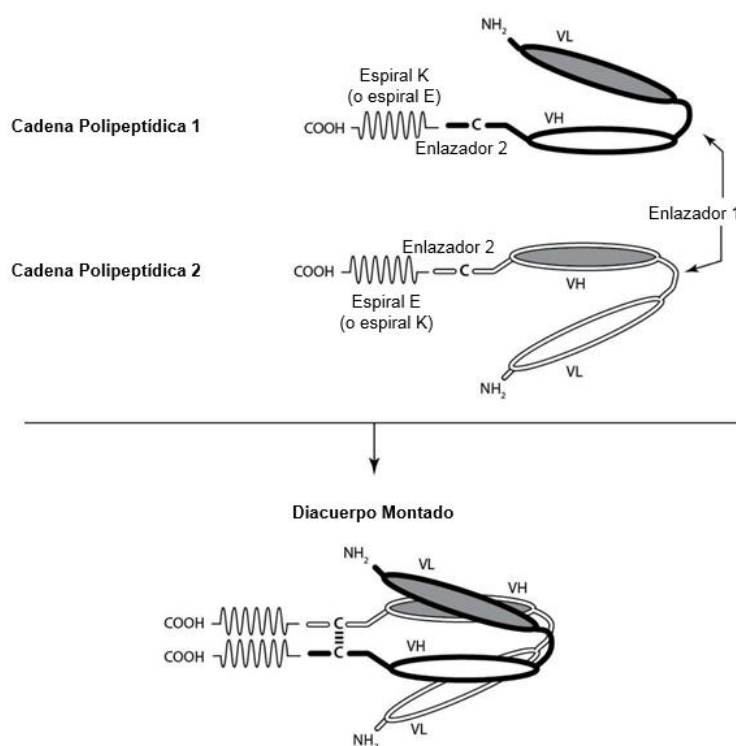


Figura 2

- 3.4. Como se muestra en la representación esquemática, la primera cadena de polipéptidos incluye un dominio VL capaz de unirse a CD3 (por ejemplo, sub-dominio 1A que comprende SEQ ID NO: 21, como se indica en la reivindicación 1), y un dominio VH capaz de unirse a CD123 (por ejemplo, sub- dominio 1B que comprende SEQ ID NO:26). Los dominios VL y VH de la primera cadena polipeptídica están separados por un primer enlazador como se muestra en la figura 2 (por ejemplo, enlazador peptídico que comprende SEQ ID NO:29). De manera similar, la segunda cadena polipeptídica incluye un dominio VL que es capaz de unirse a CD123 (por ejemplo, sub-dominio 1ª que comprende SEQ ID NO:25), y un dominio VH que es capaz de unirse a CD3 (por ejemplo, sub-dominio 1B que comprende SEQ ID NO:22). Los dominios VL y VH de la segunda cadena de polipéptidos están también separados por un primer enlazador (por ejemplo, enlazador peptídico que comprende SEQ ID NO: 29).
- 3.5. Adicionalmente, cada una de las primera y segunda cadenas polipeptídicas comprende un segundo dominio (por ejemplo, Dominio 2), que comprende un dominio de heterodimerización. Específicamente, el segundo dominio comprende un dominio E-coil (por ejemplo, comprende SEQ ID NO:34) o un dominio K-coil (por ejemplo, comprende SEQ ID NO:35), en donde el segundo dominio de la primera y segunda cadena polipeptídica no son ambos dominios E-coil o ambos dominios K-coil. Por lo tanto, una de las cadenas de polipéptidos incluye un dominio E-coil y la otra cadena de polipéptidos incluye un dominio K-coil. El segundo dominio de cada una de las cadenas de polipéptidos es separado de un primer dominio por un segundo enlazador (por ejemplo, enlazador peptídico que comprende SEQ ID NO:30).
- 3.6. Como se indica en la reivindicación 1, la primera cadena de polipéptidos se asocia con la segunda cadena de forma que:
- El dominio VL de la primera cadena de polipéptidos se asocia con el dominio VH de la segunda cadena de polipéptidos para formar un dominio de unión que une CD3;
 - El dominio VH de la primera cadena de polipéptidos se asocia con el dominio VL de la segunda cadena de polipéptidos para formar un dominio de unión que une CD123;

- El dominio E-coil cargado negativamente de una de las cadenas de polipéptidos, que se asocia con un dominio K-coil cargados positivamente, de la otra cadena de polipéptidos; y
- Un enlazador peptídico (SEQ ID NO:30) que separa los dominios 1 y 2 de la primera cadena polipeptídica es unida covalentemente al enlazador peptídico (SEQ ID NO:30) separando los dominios 1 y 2 de la segunda cadena de polipéptidos mediante restos de cisteína.

3.7. Debido a la estructura y posición optimizada (como se definió en la secuencia de aminoácidos) de los dominios y enlaces peptídicos de la cadena de polipéptidos, se logra la producción de diacuerpos no mono-específicos, estables funcionales heterodímeros, con mayor rendimiento y con mayor actividad, en comparación con los diacuerpos no optimizados que se encuentran en el estado del arte (ver página 13, líneas 9 a 20 de la solicitud).

3.8. Como se describe en la presente solicitud, la invención cuenta con un par de enlazadores peptídicos, y cada uno de los enlazadores que separan el dominio 1 y el dominio 2 de la cadena polipeptídica, están unidos covalentemente entre sí (ver página 39, segundo párrafo y página 41, segundo párrafo). Por lo tanto, los diacuerpos CD123 y CD3 reivindicados en la presente invención son diseñados de manera que las cadenas de polipéptidos son unidas covalentemente a través de residuos de cisteína a lo largo de su longitud (ver página 45, cuarto párrafo). Adicionalmente, la heterodimerización es impulsada por el diseño de cadenas de polipéptidos que contienen espirales de cargas positivas y negativas, por ejemplo, un dominio E-coil y un K-coil, como se describe en la reivindicación 1 (ver página 45, quinto párrafo).

3.9. Por su parte, D1 es dirigido a moléculas de unión a CD3 capaces de unirse a CD3 de origen humano y no humano. El solicitante y cesionario de la presente invención es también el cesionario de la patente de invención D1, y por lo tanto está completamente familiarizado con lo que allí se divulga. D1 está dirigido a variantes humanizadas de dos anticuerpos anti-CD3 murinos diferentes (mAb2 and mAb1). La cadena pesada y ligera variable de cada anticuerpo

murino fue humanizada para generar variantes VL y VH humanizados, incluyendo distintos residuos de marco de referencia. D1 no enseña un diacuerpo capaz de unir a CD123 y a CD3. D1 tampoco divulga o enseña una secuencia optimizada de aminoácidos de los dominios VL y VH capaces de unirse a CD123. Por lo tanto, la estructura y función de las moléculas divulgadas por D1 son bastante diferentes de los diacuerpos reclamados en la presente invención.

3.10. D2 divulga un anticuerpo humanizado que se une a la cadena alfa del receptor alfa interleuquina-3 (IL-3R α) (ver D2, resumen; página 1, párrafo [0008]). Como se menciona en la Acción oficial, D2 divulga en general la posibilidad de un diacuerpo capaz de ligarse a IL-3R α y a una molécula de superficie celular en una célula inmune, por ejemplo, una célula T (ver D2, párrafo [0232], citado en la acción oficial). Sin embargo, D2 no provee una divulgación específica relacionada a dicho diacuerpo, mucho menos a diacuerpos biespecíficos incluyendo la estructura optimizada y funcionalidad de las moléculas reivindicadas en la presente invención.

3.11. Como se puede concluir de lo anterior, la producción de diacuerpos no mono-específicos, estables funcionales heterodímeros con mayor rendimiento y con mayor actividad, se logra como resultado de la optimización de la posición y estructura de los dominios y enlazadores peptídicos de la cadena de polipéptidos de los diacuerpos reivindicados en la presente invención (ver página 13, segundo párrafo). Por lo tanto, la funcionalidad de los diacuerpos de la presente invención provee ventajas sobre las moléculas del estado del arte. Una preocupación primordial asociada con estrategias terapéuticas que envuelven activación de células T, incluye la liberación de citoquinas y efecto citotóxicos fuera de destino (ver página 121, segundo párrafo). La naturaleza monovalente de cada uno de los brazos de unión y la forma monomérica altamente homogénea del diacuerpo de la presente invención, asegura que la activación de las células T depende exclusivamente del acoplamiento de la célula diana (ver página 121, segundo párrafo, no se observó activación de células T en ausencia de células diana, y que incluso dosis relativamente altas de la molécula de diacuerpo no desencadenaron la liberación de citoquinas en monos cynomolgus).

3.12. 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 nuevo pliego reivindicatorio cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

4.2. De manera subsidiaria y teniendo en cuenta que se han realizado modificaciones a las reivindicaciones y que la solicitud de patente de referencia fue publicada el 10 de junio de 2016 (estando así dentro de los 18 meses siguientes a la publicación), se solicita a su Despacho realizar un examen de patentabilidad adicional, si considera que los argumentos y modificaciones presentados no son suficientes para superar las objeciones trasladadas mediante el Oficio No. 9233. Para lo anterior se realiza el pago en línea de la tasa correspondiente de manera simultánea a la radicación del presente escrito.

5. ANEXOS

Adjunto al presente escrito:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones.
- Pago por concepto de tasa de examen de patentabilidad.

6. 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



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16057700
Recibo: 17-75428
Fecha: 20/09/2017

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO
CC: 80.421.942
Pago PSE No: 113572
CUS: 283265973

Patente PCT
DIACUERPOS MONOVALENTES BIESPECÍFICOS QUE SON CAPACES DE UNIR CD123 Y CD3.

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 996,000	\$ 996,000
TOTAL					\$ 996,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400