

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-124710- -00004-0000

Fecha: 2011-12-20 14:33:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

Re.: Expediente No. 11 124.710

Fase nacional de Solicitud

de Patente PCT a nombre de

GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

Código 011 – 378 - 444

En relación con la solicitud contenida en el expediente de la referencia y, en particular, para dar respuesta a su requerimiento contenido en el Oficio No. 17022, expedido dentro del mismo y dentro del término conferido, por medio del presente escrito me permito manifestarle:

1. Mi representada me ha dado precisas instrucciones de modificar el capítulo de reivindicaciones originalmente presentado.
2. En consecuencia, con el presente escrito presento el nuevo capítulo de reivindicaciones 1 a 63 que reemplaza el originalmente presentado con la solicitud PCT/IB2010/000353.
3. Acompaño el comprobante de pago por concepto de la tasa correspondiente a cincuenta y tres (53) reivindicaciones adicionales a partir de la número 10, contenidas en el capítulo reivindicatorio, Recibo No. 123386

Le solicito se sirva agregar este escrito y sus anexos al expediente.

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU

T.P. No. 2.978 del C.S.J.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo que se enlaza a un CD19 humano que comprende un CDR1 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27, y/o un CDR2 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28, y/o un CDR3 de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y/o que comprende un CDR1 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30, y/o un CDR2 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31 y/o un CDR3 de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32.
2. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región variable de secuencia de cadena pesada seleccionada de entre el grupo compuesto por las SEQ ID NOS: 19, 20, 21, 22 y 42.
3. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una secuencia de región de marco variable de cadena pesada que es por lo menos 80% idéntica a la secuencia de la región marco de las SEQ ID NOS: 19, 20, 21, 22 o 42.
4. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región marco variable de cadena pesada que es producto o derivada de un gen humano seleccionado de entre el grupo compuesto por V3- 33*01 (SEQ ID NO: 11), V3-11*01 (SEQ ID NO: 12), V3-30*-18 (SEQ ID NO: 13) y V3-48*01 (SEQ ID NO: 14).
5. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde por lo menos uno de entre los CDR de cadena pesada del anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende por lo menos una modificación de aminoácido.
6. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 5, donde la modificación de aminoácido comprende la sustitución del aminoácido Y32F dentro del CDR1 de cadena pesada, en donde la posición del aminoácido se indica utilizando el sistema de numeración estipulado en Kabat.

3

7. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 5, en donde la modificación de aminoácido comprende la sustitución del aminoácido Y58F o Y59F dentro del CDR2 de cadena pesada, en donde la posición del aminoácido de cada miembro del grupo se indica utilizando el sistema de numeración estipulado en Kabat.
8. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 5, en donde la modificación de aminoácido comprende una o más sustituciones de aminoácido seleccionadas de entre el grupo compuesto por Y96F, Y97F, Y98F y Y100_BF dentro del CDR3 de cadena pesada, en donde la posición del aminoácido de cada miembro del grupo se indica utilizando el sistema de numeración estipulado en Kabat.
9. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde por lo menos una de las regiones marco de la región variable de cadena pesada del anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende por lo menos una modificación de aminoácido de la región marco correspondiente de la región variable de cadena pesada del anticuerpo murino correspondiente.
10. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 9, en donde la modificación de aminoácido comprende una sustitución de aminoácido en la posición de aminoácido seleccionada de entre el grupo compuesto por 37, 42, 48, 49, 67, 71, 78 y 94, en donde la posición de aminoácido de cada miembro del grupo se indica utilizando el sistema de numeración estipulado en Kabat.
11. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 9, en donde la modificación de aminoácido comprende una sustitución de aminoácido seleccionada de entre el grupo compuesto por G42R, F67L, R71K, L78V y R94K, con la condición de que si la modificación de aminoácido es R94K, la región variable de secuencia de cadena pesada no es la SEQ ID NO: 19 o la SEQ ID NO: 20, en donde la posición de aminoácido de cada miembro del grupo se indica utilizando el sistema de numeración estipulado en Kabat.
12. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una secuencia de región

4

variable de cadena ligera seleccionada de entre el grupo compuesto por las SEQ ID NOS: 23, 24, 25, 26 y 41.

13. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una secuencia de región marco variable de cadena ligera la cual es por lo menos 80% idéntica a la secuencia de la región marco de las SEQ ID NOS: 23, 24, 25, 26 y 41.
14. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región marco variable de cadena ligera que es producto o derivada de un gen humano seleccionado de entre el grupo compuesto por V1-5*03 (SEQ ID NO: 3), V1-27*01 (SEQ ID NO: 4), VI-39*01 (SEQ ID NO: 5) y V1-12*01 (SEQ ID NO: 6).
15. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12 a 14, en donde por lo menos uno de los CDR de cadena ligera del anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende por lo menos una modificación de aminoácido.
16. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 15, en donde la modificación de aminoácido comprende la sustitución del aminoácido Y32F dentro del CDR1 de cadena ligera, en donde la posición de aminoácido de cada miembro del grupo se indica utilizando el sistema de numeración estipulado en Kabat.
17. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 15, en donde la modificación de aminoácido comprende una sustitución de aminoácido seleccionado de entre el grupo compuesto por N92A, T93A y T93V dentro del CDR3 de cadena ligera, en donde la posición de aminoácido de cada miembro del grupo se indica utilizando el sistema de numeración estipulado en Kabat.
18. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en donde por lo menos una de las regiones marco de la región variable de cadena ligera del anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende por lo menos una modificación de aminoácido de la región marco correspondiente de la región variable de cadena ligera del anticuerpo murino correspondiente.

19. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 18 en donde la modificación de aminoácido comprende una sustitución de aminoácido en la posición de aminoácido seleccionado de entre el grupo compuesto por 44, 71 y 87, en donde la posición de aminoácido de cada miembro del grupo se indica utilizando el sistema de numeración estipulado en Kabat.
20. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 18, en donde la modificación de aminoácido comprende una sustitución de aminoácido seleccionada de entre el grupo compuesto por P44V, P44I, P44L, F71Y, F71H, F71S, F71T y Y87F, en donde la posición de aminoácido de cada miembro del grupo se indica utilizando el sistema de numeración estipulado en Kabat.
21. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 18, en donde la modificación de aminoácido comprende una sustitución de aminoácido seleccionado de entre el grupo compuesto por P44V, P44I, F71Y, y Y87F, en donde la posición de aminoácido de cada miembro del grupo se indica utilizando el sistema de numeración estipulado en Kabat.
22. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende (a) una región variable de secuencia de cadena pesada seleccionada de entre el grupo compuesto por las SEQ ID NOS: 19, 20, 21, 22 y 42; y (b) una secuencia de región variable de cadena ligera seleccionada de entre el grupo compuesto por las SEQ ID NOS: 23, 24, 25, 26 y 41.
23. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende (a) una región variable de secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21; y (b) una secuencia de región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41.
24. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada seleccionada de entre el grupo compuesto por las SEQ ID NOS: 33, 34, 35, 36, 37, 43, 44, 45, 46, 47, 54 y 55.

25. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 15, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena ligera seleccionada de entre el grupo compuesto por las SEQ ID NOS: 25, 38, 39, 40, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 y 63.
26. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 15, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59.
27. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 15, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60.
28. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 15, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59.
29. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25.
30. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49.

31. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 5, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49.
32. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 5 y la reivindicación 15, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59.
33. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 15, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende (a) una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64; y (b) una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65.
34. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 5 y la reivindicación 15, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende (a) una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66; y (b) una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67.
35. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 5 y la reivindicación 15, en donde el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo comprende (a) una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66; y (b) una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65.
36. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, que además comprende regiones constantes ligeras y/o pesadas humanas.
37. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 36 en donde la región constante pesada humana es IgG humana.

2

38. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 36 en donde la región constante pesada humana comprende una variante isotípica que comprende el CH1 de la IgG1 humana, la bisagra de la IgG1 humana y la región Fc de la IgG3.
39. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 38 que comprende (a) una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 124; y (b) una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65.
40. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en donde el anticuerpo es un anticuerpo de longitud total.
41. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo seleccionado de entre el grupo compuesto por Fab, Fab', Fab'-SH, Fd, Fv, dAb, F(ab')₂, scFv, dímeros bi-específicos Fv de cadena única, diacuerpos, triacuerpos y scFv genéticamente fusionado al mismo o a un anticuerpo diferente.
42. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en donde el anticuerpo comprende una región variante de la IgG humana que comprende por lo menos una modificación de aminoácido con respecto a la región Fc de la IgG humana del anticuerpo de origen, en tanto que el anticuerpo que comprende la región Fc variante de la IgG humana exhibe una alteración de la función efectora con comparación con el anticuerpo de origen.
43. El anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de la reivindicación 37, en donde la estructura nuclear madura de carbohidrato conectada a la región Fc de la IgG humana carece de fucosa.
44. Un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo que se une a un CD19 humano, en donde el anticuerpo comprende una región variante de la IgG humana que comprende la sustitución del aminoácido S324N que reemplaza a la serina en la posición de aminoácido 324 del anticuerpo de origen por asparagina, en tanto que el anticuerpo que comprende la región Fc variante de la IgG humana exhibe una mejora de la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) con comparación con el anticuerpo de origen.

9

45. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44.

46. Un ácido nucleico aislado que comprende secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada de una variante humanizada FMC63 que se une a un CD19 humano como el depositado en un microorganismo con DSMZ que tiene la entrada No. DSM 23302.

47. Un ácido nucleico aislado que comprende la secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena ligera de una variante humanizada FMC63 que se une a un CD19 humano como el depositado en un microorganismo con DSMZ que tiene la entrada No. DSM 23303.

48. Un vector que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 45 o el ácido nucleico aislado de las reivindicaciones 46 y 47.

49. Una célula huésped que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 45 o el ácido nucleico aislado de las reivindicaciones 46 y 47 o el vector de la reivindicación 48.

50. Un método para producir un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo que se une a un CD19 humano que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 49 de manera que el ácido nucleico se expresa y el anticuerpo se produce.

51. Un anticuerpo humanizado o fragmento del mismo que se une a un CD19 humano codificado por el ácido nucleico aislado de las reivindicaciones 46 y 47.

52. Una composición que comprende el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

53. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 ligado a un agente terapéutico.

54. Una composición que comprende el inmunoconjugado de la reivindicación 53 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55. Un método de inhibir el crecimiento de células tumorales que expresan CD19, que comprende poner en contacto las células con el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 en cantidad efectiva para inhibir el crecimiento de las células tumorales.
56. El método de la reivindicación 55, en donde las mencionadas células tumorales se seleccionan de entre el grupo compuesto por células del linfoma de Burkitt humano, células de leucemia de células B precursoras humanas, células de leucemia de células B humanas o células de linfoma de células B humanas.
57. Un método para agotar células B en un sujeto que comprende administrarle al sujeto el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44 en una cantidad efectiva para agotar las células B del sujeto.
58. Un método para tratar un trastorno mediado por CD19 en un sujeto, el cual método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44.
59. El método de la reivindicación 58, en donde el trastorno mediado por CD19 se selecciona de entre el grupo compuesto por trastornos autoinmunes, incluidos artritis reumatoide, cáncer, linfoma no hodgkiniano, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de células vellosas, linfoma de Burkitt, linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), linfomas cutáneos de células T, linfomas nodulares de células pequeñas hendidas, linfomas de células T periféricas, linfomas de Lennert, linfomas inmunoblásticos, leucemias/linfomas de células T (ATLL), leucemia de células T adultas (T-ALL), linfomas foliculares entroblasticos/centrocíticos (cblcc), linfomas difusos de células grandes de linaje B, linfoma de células T parecido a la linfadenopatía angioinmunoblástica (AILD), linfomas basados en cavidades corporales asociados con el VIH, carcinomas embrionarios, carcinomas indiferenciados de la rinofaringe (p.ej., tumor de Schmincke), enfermedad de Castleman, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, cánceres de células B resistentes al anticuerpo anti-CD20 y otros linfomas y leucemias de células B.
60. El método de la reivindicación 58, en donde el trastorno mediado por CD19 se selecciona de entre el grupo compuesto por linfoma no hodgkiniano, leucemia

21

linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de células vellosas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE), y cánceres de células B resistentes al anticuerpo anti-CD20.

61. El método de la reivindicación 58, en donde el trastorno mediado por CD19 es un trastorno tumorigénico.

62. Un artículo de manufactura que comprende el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, la composición de las reivindicaciones 52 o 54, o el inmunoconjugado de la reivindicación 53 para el tratamiento de un trastorno mediado por CD19.

63. Un kit que comprende el anticuerpo humanizado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, la composición de las reivindicaciones 52 o 54, o el inmunoconjugado de la reivindicación 53 para el tratamiento de un trastorno mediado por CD19.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

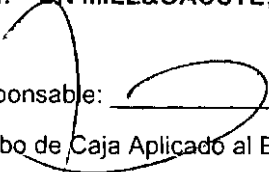
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 123386
		Bogotá D.C., Diciembre 20 de 2011 - 09:56:03

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.	NI 800.098.704
---	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406451452	20/12/2011	8.824.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	410220112	19/12/2011	4.765.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
53 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	1.431.000.00
			\$1.431.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N CUATROCIENTOS TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-124710- -00004-0000
Fecha: 2011-12-20 14:33:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12