

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-109443-00013-0000

Fecha: 2010-04-15 08:50:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 151

Re: P1.-WYETH HOLDINGS CORPORATION.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "CONJUGADOS PORTADORES DE DERIVADOS DE CALIQUEAMICINA".-Clase A61K 39/395.- Expediente número 04-109.443.-

1. Me refiero mi memorial de 12 de Febrero de 2010.
2. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS.**

Con el fin de dar alcance al citado memorial de Febrero 12 de 2010, me permito manifestar que es deseo del Solicitante modificar voluntariamente la solicitud antes referenciada, con el fin de clarificar el objeto de la invención.

2.1. **Modificaciones al Capítulo Descriptivo.**

En primera instancia, el solicitante desea hacer más clara la referencia incluida dentro del texto de la descripción con respecto a la materia revelada en la patente US 5,773,001 (página 43 de la solicitud, página 28 de la solicitud internacional WO03/092623).

En la mencionada sección de la descripción de la solicitud en estudio se declara que esta incorpora como referencia todo el contenido del documento US 5,773,001, el cual revela ligaduras hidrolizables adecuadas para ser empleadas dentro del conjugado objeto de la presente invención de la siguiente manera:

"La patente de E.U. No. 5,773, 001, que se incorpora aquí en su totalidad, describe enlaces que se pueden usar con derivados nucleofílicos, particularmente hidrazidas y nucleófilos relacionados preparados a partir de las caliqueamicinas. Estas ligaduras son especialmente útiles en donde una mejor actividad se obtiene cuando la ligadura formada entre en fármaco y el enlace es hidrolizable." (Resaltado fuera de texto).

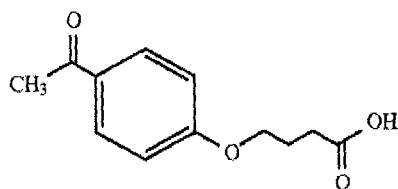
Para mejorar la comprensión con respecto a la identidad química particular de dichas ligaduras hidrolizables, el solicitante ha introducido dentro de la página 44 de la descripción de la solicitud una lista de ligaduras preferidas de acuerdo a lo expuesto en las columnas 21 a 25 del documento US 5,773,001, haciendo referencia a que estas son las ligaduras bifuncionales preferidas de la invención (para su pronta referencia se anexa

al presente memorial una copia de las páginas del documento US 5,773,001 donde se incluyen dichos compuestos).

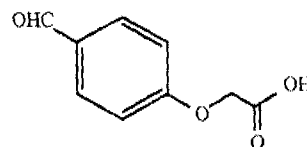
Sobre este particular, me permito muy respetuosamente llamar la atención a ese Despacho al hecho que dicha modificación no constituye de manera alguna una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está haciendo más clara aún una parte constitutiva de la invención a la cual se hacía alusión indirectamente por estar contenida dentro de un documento del estado del arte, pero sin hacer una exhaustiva descripción de esta materia.

Por lo tanto, esta lista de compuestos incorpora de manera particular enseñanzas que ya habían sido tomadas en consideración en la respectiva solicitud internacional, sin introducir materia adicional que no haya sido incluida en el momento de la presentación de la misma.

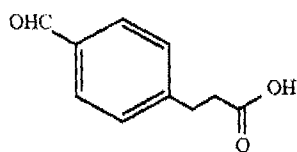
Este hecho es también claramente demostrado si se observa la alta similitud estructural que poseen los compuestos ahora citados dentro de la descripción de la solicitud con la ligadura hidrolizable preferida de la invención, el ácido 4-(4-acetifenoxi) butanoico (AcBut), el cual corresponde al **compuesto 7** de la mencionada lista de compuestos:



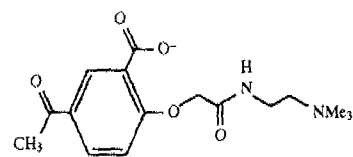
ácido 4-(4-acetifenoxi) butanoico (AcBut)



Ácido 2-(4-formilfenoxi) acético
Primer compuesto de la lista



Ácido 3-(4-formilfenil) propanoico
Compuesto 13 de la lista



Benzoato de 5-acetil-2-(2-oxo-2-(2-(trimetilamonio) etilamino) etoxi)
Último compuesto en la lista

De esta forma, todas las ligaduras específicamente referenciadas en la mencionada lista poseen una alta relación estructural entre sí y con la ligadura preferida de la invención (AcBut), como es que todas ellas poseen un grupo aldehído o cetona en uno de los extremos de la molécula, el cual se convierte en una acil hidrazona luego del ensamble de la ligadura, y un ácido carboxílico en el otro extremo de la molécula, que forma el sitio de unión con un residuo de lisina del anticuerpo anti-CD22. Así mismo, cada una de estas ligaduras es hidrolizable de forma que la reacción de formación de acil hidrazona usada durante el ensamblaje de la ligadura es reversada cuando el complejo se expone a el ambiente ácido dentro del lisosoma.

759 7/1

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que estas características estructurales ya eran descritas dentro de la página 44 de la descripción de la solicitud (página 28 línea 29 hasta página 29 línea 4 de WO03/092623):

"Estas ligaduras contienen dos grupos funcionales. Un grupo típicamente es un ácido carboxílico que se utiliza para reaccionar con el portador. El grupo funcional ácido cuando se activa adecuadamente, puede formar una ligadura de amida con un grupo amina libre del portador tal como por ejemplo, la amida en la cadena lateral de una lisina de un anticuerpo u otro portador proteínico. El otro grupo funcional comúnmente es un grupo carbonilo, esto es, un aldehído o una acetona que reaccionará con el agente terapéutico modificado adecuadamente. Los grupos carbonilo pueden reaccionar en un grupo hidrazida en el fármaco para formar una ligadura de hidrazona. Esta ligadura se hidroliza lo que permite la liberación del agente terapéutico del conjugado después de enlazarse a las células objetivo."

Consecuentemente, dado que se están introduciendo nombres específicos de compuestos que eran referidos antes de manera indirecta por la descripción, en virtud de esta modificación se está clarificando aún más la divulgación de la presente solicitud sin incurrir en una ampliación del alcance de la invención tal como fue originalmente presentada.

2.2. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.

De otra parte, **muy comedidamente solicito a ese Despacho NO tomar en consideración las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio que fueron incluidas dentro de mi mencionado memorial de Febrero 12 de 2010, y por lo tanto NO estudiar la solicitud divisional presentada junto con dicho memorial.**

Así mismo, me permito manifestar que **es deseo del solicitante presentar en reemplazo de dichas modificaciones de Febrero 12 de 2010 un nuevo capítulo reivindicatorio modificado**, el cual responde totalmente a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico **No. 2968** de 2 de Octubre de 2009.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que las modificaciones realizadas dentro del capítulo reivindicatorio en virtud de la presente no constituyen de manera alguna una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está delimitando de forma más precisa el objeto de la invención según lo revelado en la descripción de la solicitud, como se muestra a continuación **(las modificaciones resumidas en el presente escrito tienen como base el capítulo reivindicatorio presentado junto con mi memorial de Julio 7 de 2009).**

• **Reivindicación 1.** Con el propósito de clarificar aún más el objeto de la invención se ha modificado el preámbulo de esta reivindicación para que haga referencia a un "método para preparar **una composición que comprende conjugados de derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo**", lo cual mejora la claridad del capítulo reivindicatorio, por cuanto una de las características distintivas de la invención, la fracción de baja conjugación (LCF), se entiende dentro del contexto de una composición que comprende anticuerpos tanto conjugados como no conjugados. Por otro lado, se ha restringido el componente **Pr** del conjugado, definiéndolo como un anticuerpo anti-CD22 de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención como es evidente en las páginas 6 a 118 de la descripción de la solicitud.

Adicionalmente, se ha introducido la clarificación con respecto a que dentro de la fórmula del conjugado del derivado de caliqueamicina $\text{Pr}(-\text{X}-\text{S}-\text{S}-\text{W})_m$ la porción **"-S-S-"** corresponde a un enlace disulfuro, tal como es conocido dentro del estado de la técnica.

Así mismo, se ha definido la ligadura hidrolizable **X** como seleccionada dentro del grupo de ligaduras que son reveladas de forma específica en el documento US 5,773,001, al cual se hace referencia en la página 43 de la descripción de la solicitud (página 28 de la correspondiente solicitud internacional WO03/092623). Dicha lista específica de ligaduras es ahora revelada dentro de la descripción de la solicitud en estudio (página 44) en virtud de las modificaciones expuestas en el numeral anterior de este mismo memorial

De forma similar, se ha definido **W** como β -caliqueamicina, γ -caliqueamicina o N-acetil γ caliqueamicina, tal como se encuentra en las realizaciones preferidas de la invención, de acuerdo con lo revelado en la página 46 y en el ejemplo 3 de la página 81 de la descripción.

• **Reivindicación 2.** Se han restringido los posibles tipos de anticuerpos que hacen parte del conjugado de la invención solo a anticuerpos quiméricos y humanizados, de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención.

• **Reivindicación 3.** Como consecuencia de las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 1 esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

• **Reivindicaciones 4 y 5 (nuevas reivindicaciones 3 y 4).** Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las anteriormente presentadas.

• **Reivindicación 6 (nueva reivindicación 5).** Se ha clarificado la secuencia de aminoácidos referida como los residuos 50 a 66 de gH1 en la figura 6 reemplazando esta expresión por la secuencia particular de aminoácidos a la cual se está haciendo referencia.

- **Reivindicaciones 7 a 13 (nuevas reivindicaciones 6 a 12).** Donde ha sido necesario se ha ajustado la dependencia acorde con la nueva numeración.
- **Reivindicación 14.** Esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 15 a 20 (nuevas reivindicaciones 13 a 18).** Estas reivindicaciones corresponden a las anteriormente presentadas, ajustando la dependencia acorde con la nueva numeración.
- **Reivindicación 21 (nueva reivindicación 19).** Se han realizado las mismas modificaciones que fueron expuestas para la reivindicación 1, modificado el preámbulo para que haga referencia a "***una composición que comprende conjugado de derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22***", clarificando que la porción "***-S-S-***" corresponde a un enlace de disulfuro y definiendo los componentes ***Pr***, ***X*** y ***W*** del conjugado congruentemente de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención.
- **Reivindicación 22 (nueva reivindicación 20).** Se ha modificado el preámbulo para que hagan referencia a "***la composición de la reivindicación 19***", y se han limitado el tipo de anticuerpos que hacen parte del conjugado de la invención únicamente a anticuerpos quiméricos y humanizados.
- **Reivindicaciones 23 a 35 (nuevas reivindicaciones 21 y 33).** Al igual que en el caso anterior, el preámbulo ha sido modificado para que se refiera a "***la composición...***", y se ha modificado la dependencia acorde con la nueva numeración. En la reivindicación 25 (nueva reivindicación 23) se han reemplazado la expresión "***los residuos 50 a 66 de gH1 de la figura 6...***" por la correspondiente secuencia de aminoácidos. En las reivindicaciones 27 y 30 (nuevas reivindicaciones 25 y 28) se ha eliminado la expresión "***y CDRs donadores no humanos***".
- **Reivindicación 36 (nueva reivindicación 34).** Se ha modificado el paso (a) del método reclamado para que haga referencia a "***la composición que comprende un conjugado de derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo de conformidad con la reivindicación 19***", y se ha definido de forma más precisa el paso (d) de dicho proceso limitando el tiempo a máximo ***72*** horas, en concordancia con lo revelado en los ejemplos 3 y 9 de las páginas 81 y 113 de la descripción de la solicitud.
- **Reivindicación 37 (nueva reivindicación 35).** Se han restringido los posibles crioprotectores únicamente a dextrano y sacarosa, tal como se ilustra en los ejemplos específicos de la página 117 de la descripción de la presente solicitud.

- **Reivindicaciones 38 a 52 (nuevas reivindicaciones 36 a 50)**. Se han ajustado las dependencias acorde con la nueva numeración. Dentro de la reivindicación 52 (nueva reivindicación 50) se ha restringido el posible anticuerpo que hace parte del conjugado de la invención únicamente a anticuerpos quiméricos o humanizados.
- **Reivindicaciones 53 y 55**. Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 54 y 56 a 66 (nuevas reivindicaciones 51 a 62)**. Se ha modificado la dependencia en concordancia con la nueva numeración. Dentro de la reivindicación 59 (nueva reivindicación 55) se ha reemplazado la alusión a los residuos 50 a 66 de gH6 en la Figura 6 por la secuencia específica de aminoácidos a la cual se hace referencia.
- **Reivindicaciones 67 a 89**. Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

Como consecuencia de las modificaciones anteriores, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **62** reivindicaciones que definen de forma clara el objeto de la invención y que hacen únicamente referencia a las realizaciones preferidas que cuentan con pleno sustento en la descripción, superando de esta forma las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto en el mencionado Concepto Técnico **No. 2968** de Octubre 2 de 2009.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar el método y la composición objeto de la presente solicitud, cumpliendo a cabalidad con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

3. Anexo me permito presentar:

- i) Recibo número 10- 7,711, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;
- ii) Copia de las páginas Resumen, Objeto y finalidad y 1 a 122 correspondientes al capítulo descriptivo modificado;
- iii) Copia de las páginas 123 a 139 correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio, constituido por **62** reivindicaciones; y
- iv) Copia de la portada y de las páginas que contienen las columnas 1 a 2 y 19 a 26 del documento US 5,773,001 referenciado en el texto.