

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ I _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-109443- -00009-0000

Fecha: 2009-07-07 16:15:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve. 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 27

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 al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 20 de Febrero de 2009 y a mi memorial de plazo de 13 de Mayo de 2009.
2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su concepto técnico **No. 367** bajo los acápites de Claridad del capítulo Reivindicatorio y Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.
3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS.**

Antes de responder a las mencionadas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar la corrección de un error material cometido dentro de la Figura 6 presentada junto con la descripción de la solicitud en estudio.

Dicha Figura 6 muestra el diseño de injertos sobre la secuencia de cadena pesada del anticuerpo que hace parte del conjugado de la invención. En dichas secuencias los residuos 50 a 53 de las cadenas V_H, gH1 y gH4,5,6,7 se presentan sin ningún tipo de formato. Para la persona versada en la materia sería evidente que esto constituye un error, y que dichos residuos 50 a 53 (GINP) deberían ser presentados en negrita y cursiva toda vez que hacen parte CDR-H2.

Este hecho sería claro para dicha persona versada en la materia, toda vez que las secuencias en mención son conocidas dentro del estado del arte (Kabat et al) como se señala dentro de la página 37 de la descripción de la presente solicitud:

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

"Adicionalmente el anticuerpo de la presente invención puede comprender una cadena pesada donde el dominio variable comprende como CDR-H2 (como se define por Kabat et al. (supra)) un H2''' en el cual tanto en la secuencia del sitio de glicosilación potencial como en el residuo de lisina de la posición 60, se sustituyen con aminoácidos alternativos".

Sumado a lo anterior, el CDR-H2 del anticuerpo donador 5/44 (V_H) se enseña en la Figura 1 de la descripción de la presente solicitud y en la SEQ ID NO:2, el CDR-H2 de gH5 se describe en la SEQ ID NO:16, y las correspondientes modificaciones del sitio de glicosilación y la remoción del sitio reactivo de lisina corresponden a las SEQ ID NO:13 y SEQ ID NO:15. A partir de estas secuencias sería claro que los primeros cuatro residuos de todas ellas corresponden a la secuencia "GINP" y que por lo tanto dichos residuos deben ser presentados con formato distinto dentro de la mencionada figura, por lo que el solicitante ha modificado la Figura 6 para que estos residuos se presenten en negrita y cursiva.

Como consecuencia de lo anterior, la modificación realizada sobre la Figura 6 se ajusta completamente a lo estipulado por el Artículo 34 de la Decisión 486, toda vez que se está corrigiendo un error material que no amplía de ninguna forma el alcance de la invención tal como fue originalmente presentada, ya que para la persona versada en la materia sería claro que las mencionadas secuencias tienen como inicio estos cuatro residuos.

4. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De otra parte, en el mencionado Concepto Técnico el Señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente en estudio por considerar que algunas de las reivindicaciones presentadas incluyen la referencia a secuencias que emplean 50 a 66 residuos sin especificar su posición. Adicionalmente, el Señor Examinador indica que la expresión *"una concentración terapéuticamente efectiva"* que hace parte de la reivindicación 64, no permite establecer el contenido del agente bioactivo.

A este respecto me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio de forma tal que este sea completamente claro al reclamar el objeto de la presente solicitud.

Consecuentemente, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **89** reivindicaciones que tienen como base las originalmente presentadas, modificadas con el fin de que se describa de manera más completa la materia reclamada.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Me permito resaltar que dichas modificaciones no amplían de forma alguna el alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se están especificando las características más importantes de la invención en concordancia con lo revelado dentro de la descripción de la solicitud en estudio, como se muestra a continuación.

- Reivindicaciones 1 a 5. Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las anteriormente presentadas.
- Reivindicación 6. Tomando en consideración la objeción presentada por el Señor Examinador con respecto a esta reivindicación, se ha incluido la aclaración con respecto a cuáles son las secuencias de CDR-H2 que se injertan dentro de la cadena pesada del anticuerpo que está involucrado en el método de la invención, las cuales se exponen de forma particular dentro de la Figura 6 de la descripción de la solicitud en estudio. De igual forma, la página 75 de la descripción de la solicitud en estudio revela que existen 5 versiones de cadenas pesadas injertadas por CDR, que corresponden a las que están ahora siendo incluidas de forma específica en esta reivindicación. Por otro lado, me permito señalar que debido a un error involuntario en el momento de la traducción de esta reivindicación la expresión "*residues 50 to 66 of SEQ ID NO: 27*" fue traducida como "*50 a 66 residuos de SEQ ID No: 27*", en lugar de su correcta traducción "***residuos 50 a 66 de SEQ ID NO: 27***". Dicho error ha sido enmendado, siendo ahora totalmente claro que esta reivindicación hace referencia a que la cadena pesada del anticuerpo esta injertada por los residuos correspondientes a las posiciones 50 a 66 de las mencionadas secuencias.
- Reivindicaciones 7 a 12. Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las anteriormente presentadas.
- Nuevas reivindicaciones 13 a 15. Las nuevas reivindicaciones 13 a 15 hacen referencia particular a las concentraciones de aditivo empleado en el paso (2) (b) del método de la reivindicación 1. Dichas cantidades están acorde con lo revelado en la Tabla 2 de la página 81 de la descripción de la presente solicitud.
- Reivindicaciones 13 a 21 (nuevas reivindicaciones 16 a 24). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las anteriormente presentadas. Se ha ajustado la dependencia en concordancia con la nueva numeración.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- Reivindicación 22 (nueva reivindicación 25). Se ha incluido la misma aclaración con respecto a los injertos de CDR-H2 que fue introducida dentro de la reivindicación 6. De igual forma, se ha corregido la expresión "50 a 66 residuos" por "*residuos 50 a 66*".
- Reivindicaciones 23 a 32 (nuevas reivindicaciones 26 a 35). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las anteriormente presentadas. Se ha ajustado la dependencia acorde con la nueva numeración.
- Reivindicación 33 (nueva reivindicación 36). Se ha introducido una referencia con respecto a que se emplea en el método un conjugado monomérico de derivado de caliqueamicina/anti-CD22 de acuerdo con la reivindicación 21. Adicionalmente, se ha restringido el rango de pH al que se ajusta la solución del conjugado de la invención de "7.5-8.5" a "**7.8-8.2**". Como sería claro para la persona versada en la materia esta restricción es significativa, siendo mucho menor el rango de pH contemplado, y por lo tanto esta modificación está completamente soportada en la reivindicación 33 anteriormente presentada.
- Reivindicaciones 34 a 55 (nuevas reivindicaciones 37 a 58). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las anteriormente presentadas. Se ha ajustado la dependencia acorde con la nueva numeración.
- Reivindicación 56 (nueva reivindicación 59). Se han realizado las mismas modificaciones expuestas para las reivindicaciones 6 y 22 (nueva reivindicación 25).
- Reivindicaciones 57 a 63 (nuevas reivindicaciones 60 a 66). Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las anteriormente presentadas. Se ha hecho congruente la dependencia de estas reivindicaciones con la nueva numeración.
- Reivindicación 64 (nueva reivindicación 67). Acatando la objeción del Señor Examinador con respecto a la expresión "*concentración terapéuticamente efectiva*", dicha expresión ha sido eliminada de esta reivindicación. Adicionalmente se han eliminado las particularizaciones con respecto a los agentes bioactivos que pueden estar incluidos en el método de la reivindicación 36.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- Nuevas reivindicaciones 68 a 71. Estas reivindicaciones hacen referencia específica a cuáles pueden ser los agentes bioactivos considerados en la reivindicación 64 (nueva reivindicación 67). Me permito resaltar que dichos agentes eran incluidos dentro de la reivindicación 64 anteriormente presentada, y por lo tanto cuentan con pleno sustento en dicha reivindicación.
- Nuevas reivindicaciones 72 a 89. Estas reivindicaciones señalan de modo particular las modificaciones de los residuos de CDR-H2, en especial a las modificaciones que buscan la remoción del sitio de glicosilación N-unida en los residuos Kabat 55 y 57, y de remoción del sitio potencialmente activo del residuo Kabat 60. Dichas modificaciones dentro de la secuencia de CDR-H2 son reveladas de forma explícita dentro del texto de la descripción, en las páginas 37 y 71, y en la figura 4.

En virtud de todo lo anterior me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es claro y conciso al reclamar el método objeto de la presente solicitud, y por lo tanto, dicho capítulo cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486.

5. NIVEL INVENTIVO.

El Señor Examinador reitera su objeción con respecto a la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **US5712374 (D1)** y **US6183744 (D2)**.

Con respecto a estos documentos el Señor Examinador afirma que, dado que D1 revela un método de preparación de conjugados de derivados monoméricos de caliqueamicina, y que D2 divulga el anticuerpo anti-CD22 sugiriendo su conjugación con portadores para fines farmacéuticos, *"los desarrollos reclamados se derivan evidentemente del estado de la técnica, a la luz de las enseñanzas de D1 y D2"*.

En relación con lo anterior me permito manifestar que ninguno de los citados documentos D1 y D2 sugiere las modificaciones que sería necesario realizar sobre la materia allí revelada para producir el método objeto de la presente invención, tal como me permito demostrar a continuación.

5.1. Documento US5712374 (D1).

El documento D1 revela un método para obtener conjugados monoméricos de derivado de caliqueamicina /portador con una agregación disminuida.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Tal como se expuso en mi memorial de Junio 16 de 2008, el problema que soluciona el citado documento D1 es el de disminuir la agregación de los conjugados, es decir aumentar la cantidad de producto monomérico que es adecuado para la administración:

"Un factor que ha limitado el uso de los conjugados anteriormente mencionados es que cuando la reacción de conjugación se lleva a cabo con caliqueamicina y las ligadura descritas en la solicitud de patente estadounidense Ser. No. 08/253,877, dejado en la presencia de dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), un gran porcentaje (mayor del 50%) de los conjugados producidos se encuentran en una forma agregada, la cual es inadecuada para una purificación posterior para la administración terapéutica. Por lo tanto, existe la necesidad de métodos de conjugación de portadores a fármacos citotóxicos el cual produzca sustancialmente productos monoméricos y por dichos conjugados monoméricos" (Columna 1, líneas 38 a 48, D1).

Objeto D1 obtener
conjugados
monoméricos
no agregados

Como consecuencia de lo anterior, el documento D1 está totalmente dirigido a encontrar un método para obtener conjugados monoméricos, y no hace referencia alguna a la posibilidad de tener fracciones de baja conjugación. Dichas fracciones conjugadas bajas constituyen un problema de este tipo de conjugados toda vez que implican un uso ineficiente del producto, tal como se señala en la descripción de la presente solicitud:

"Aunque estos procesos resultaron en preparaciones de conjugados con un contenido de agregados sustancialmente reducido, se descubrió después que produjo conjugados que contienen niveles indeseablemente altos (45-65% de área HPLC en %) de una fracción conjugada baja (LCF), una fracción que consiste principalmente del anticuerpo no conjugado. La presencia de LCF en el producto es un uso ineficiente del anticuerpo ya que ^{no} contiene al fármaco citotóxico. También puede competir con el conjugado portador de caliqueamicina para el objetivo y reducir potencialmente el direccionamiento último, resultando en una eficacia reducida del fármaco citotóxico" (Páginas 5 y 6, descripción de la solicitud en estudio).

↓ LCF es
importante para
↑ eficacia fármaco

Tal como lo menciona el Señor Examinador el documento D1 no hace referencia alguna a LCF, ni a su problemática, por lo que este documento no aporta ningún valor numérico que permita comparar dicho parámetro con respecto a los conjugados de la invención.

D1 no se
refiere a valor
LCF

Sin embargo, el solicitante ha comprobado la presencia indeseablemente alta de LCF dentro de los conjugados obtenidos por el método descrito en D1, como se muestra en la página 49 y en la tabla 1 de la página 50 de la descripción de la solicitud en

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

estudio. En dichos apartes, el solicitante compara los conjugados obtenidos por el proceso "convencional" CMA-676, el cual emplea las condiciones establecidas por el documento D1 (ver páginas 46 a 48 de la descripción donde se incluye como referencia el documento US5,712,374, D1), con el desarrollo de la presente invención CMC-544.

En la mencionada tabla 1 de la página 50 de la descripción de la solicitud en estudio, se muestra cómo la LCF calculada por HPLC en % en área es de 45.65% para el caso de CMA-676 (es decir para el método de D1), y es menor del 10% para el método de la presente solicitud.

En este punto vale la pena resaltar que, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, la única diferencia entre D1 y la presente solicitud no es sólo el hecho que el conjugado tenga un valor determinado de LCF, sino también las condiciones específicas en el método que hacen que dicho conjugado posea menos del 10% de LCF.

En este sentido, el solicitante ha encontrado que la entrada de caliqueamicina y la concentración de aditivo tienen un efecto significativo en el nivel de LCF, tal como se revela de forma explícita en las páginas 49 y 50 de la descripción de la presente solicitud. Me permito señalar que estas condiciones particulares no pueden ser deducidas a partir de D1, máxime si se tiene en consideración que dicho documento no indica de ninguna manera la LCF del producto obtenido, ni mucho menos qué parámetros habría que ajustar para obtener una LCF menor del 10%.

Tomando esto en consideración, si se parte de las enseñanzas de D1 ¿qué motivación tendría la persona versada en la materia en buscar disminuir el % de LCF, cuando dicho documento no señala de ninguna manera que este pueda ser un parámetro importante para un conjugado monomérico de caliqueamicina? Así mismo, ¿por qué buscaría modificar específicamente la entrada de caliqueamicina y la concentración de aditivo para obtener una LCF menor de 10% cuando el documento D1 no indica de forma alguna que estos parámetros podrían tener influencia relevante en este parámetro?

En relación con lo anterior me permito resaltar que la reivindicación 1 de la presente solicitud claramente define dentro del paso (1) que la entrada de derivado de caliqueamicina es 4.5-11% en peso del anticuerpo, y las nuevas reivindicaciones 13 a 15 indican que en el paso (2) (b) la concentración del aditivo debe ser menor que 200 mM. Dichos valores específicos no pueden ser de ninguna manera derivados de las enseñanzas del citado documento D1.

Sumado a lo anterior, para obtener el método objeto de la presente solicitud a partir de las enseñanzas de D1 la persona versada en la materia debería además

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

D1 no sugiere específicamente anti-CD22 establecer que el portador proteico de D1 sea un anticuerpo, específicamente un anticuerpo anti-CD22. Si se toma en consideración que el documento D1 no se refiere de ninguna manera ni sugiere la posible utilidad de emplear este anticuerpo en particular, es claro que dicha persona versada en la materia no obtendría de ninguna manera el método de la invención a partir de D1.

En vista de todo lo anterior es claro que el citado documento D1 no puede afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

5.2. Documento US6183744 (D2).

Por su parte, el documento D2 revela un método de tratamiento contra la malignidad de células-B en el cual se suministran bajas dosis de anticuerpos anti-CD22, los cuales pueden estar acompañados suplementariamente por una proteína terapéutica como un inmunoconjugado o proteína de fusión.

Si bien el documento D2 indica la posibilidad de que el anticuerpo anti-CD22 se presente como un conjugado con otro agente terapéutico, dicho segundo agente es considerado de manera general como cualquier fármaco, toxina, inmunomodulador, quelante, compuesto de boro, agente fotoactivo o tinte y radioisótopo (columna 4, líneas 13 a 28. D2).

D2 es gral agente conjugado No se refiere a Caliqueamicina Sumado a lo anterior, el documento D2 no hace referencia alguna a la posibilidad de conjugar el anti-CD22 con un antibiótico como la caliqueamicina (enediyne antibiotic), ni a la posible utilidad de dicha combinación. Tomando en consideración estos hechos, ¿qué motivación tendría la persona versada en la materia para emplear el anti-CD22 conjugado con caliqueamicina, o con un derivado de esta? ¿Por qué no buscaría conjugarlo con otro tipo de fármaco ilustrado dentro de las enseñanzas de D2?

Por otro lado, para obtener el método de la presente solicitud a partir de las enseñanzas del documento D2 adicionalmente a seleccionar un conjugado con un derivado de caliqueamicina, la persona versada en la materia debería igualmente plantearse la necesidad de obtener un conjugado con un valor de LCF menor del 10%, y establecer unas condiciones específicas de conjugación para lograrlo.

Cabe aquí preguntarse ¿partiendo de D2, que razón tendría la persona versada en la materia para suponer que se requiere controlar específicamente el valor de LCF para tener un conjugado eficiente? ¿Más aún, cómo podría suponer dicha persona versada en la materia que para obtener dicho valor de LCF menor del 10% se requiere ajustar la entrada de derivado de caliqueamicina y la concentración de aditivo en el proceso de conjugación,

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

como lo hace el método de la presente invención, cuando el documento D2 no hace referencia a ninguno de estos parámetros?

En consecuencia es evidente que la presente solicitud no podría de ninguna manera derivarse de las enseñanzas del documento D2 y por lo tanto es claro que dicho documento no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

5.3. Combinación de los documentos D1 y D2.

Como se mencionó anteriormente, el Señor Examinador considera que para la persona versada en la materia sería evidente tomar las enseñanzas de los documentos D1 y D2 y combinarlos para obtener la presente solicitud.

A este respecto me permito resaltar que aún cuando dicha persona versada en la materia realizara esta combinación, no obtendría el método reclamado por la solicitud en estudio.

Tal como se discutió en el numeral 5.1 de este mismo memorial, el documento D1 revela un método de obtener conjugados monoméricos de caliqueamicina/portador, sin hacer referencia alguna al valor de LCF.

sugiere portador o variables a modificar?

Por su parte, el documento D2 muestra la utilidad de emplear el anticuerpo anti-CD22, en algunos casos conjugado con otro agente terapéutico.

En virtud de lo anterior, **si la persona versada en la materia pensara en realizar la combinación de los documentos D1 y D2, obtendría un método para producir conjugados monoméricos de caliqueamicina/anti-CD22, el cual conduciría a conjugados con una LCF mayor del 45%.**

Combinar D1 y D2 produce conjugado LCF > 45%.

Esto es evidente si se tiene en consideración que ninguno de los dos documentos sugiere de manera alguna que para que se produzca una acción citotóxica eficiente se requiere que el conjugado tenga un valor de LCF menor del 10% y que la manera de lograrlo sería controlar la entrada de derivado de caliqueamicina y la concentración de aditivo.

Por lo tanto, al combinar las enseñanzas de estos documentos la persona versada en la materia tomaría el método de D1 con el anticuerpo de D2, y por lo tanto tendría un conjugado al menos con las mismas deficiencias que el obtenido por la conjugación por el método de D1, las cuales han sido demostradas por el solicitante (ver la referenciada tabla 1 de la página 50 de la descripción de la presente solicitud).

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

De esta forma, no bastaría que la persona versada en la materia combinara dichas enseñanzas para obtener el método de la presente solicitud, adicionalmente tendría que modificar el método revelado en D1 para asegurarse que el valor de LCF de los conjugados sea menor que el 10%, lo cual no podría de ninguna manera considerarse evidente a la luz de las enseñanzas de D1 y D2 que ni siquiera mencionan este parámetro.

En este punto vale la pena resaltar que el solicitante ha comprobado efectivamente que los conjugados obtenidos por el método de la invención son más eficientes que aquellos producidos por el método de D1. Esto es claro a partir de los resultados del Ejemplo 6, II, de la página 92 de la descripción de la solicitud en estudio, donde se compara la acción in vivo de los dos conjugados (CMA-676 correspondiente a D1 y CMC-544 obtenido por el método de la presente solicitud). Dichos resultados muestran como se requiere cuatro veces más de conjugado CMA-676 que de CMC-544 para tener la misma cantidad de proteína de anticuerpo y por lo tanto elicitarse la misma respuesta en el organismo. Esto significa que gracias al bajo valor de LCF la dosis de caliqueamicina requerida puede ser suministrada empleando cantidades más pequeñas de anticuerpo de direccionamiento.

*Ej. eficacia
conjugado*

De otra parte, el conjugado de la invención ha probado igualmente ser más eficiente que la administración de un anticuerpo solo, como se observa en el ejemplo 6, III (página 93, descripción de la solicitud en estudio) donde se comprobó que el conjugado CMC-544 es capaz de producir la regresión de linfomas de células B con tres dosis, resultado que sólo podría ser obtenido por la dosificación continua de rituximab (Rituxan®, anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20).

En relación con lo anterior me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que esta eficiencia mejorada de los conjugados obtenidos por el método de la invención no podría de ninguna manera predecirse a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, máxime si se toma en consideración que ninguno de dichos documentos se refiere a la fracción LCF.

Si a la luz de todos estos hechos se tiene en consideración el señalamiento que con respecto a la evaluación de nivel inventivo de una solicitud hace el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente, importante publicación preparada por la Secretaria de la Comunidad Andina que si bien no es vinculante si brinda una herramienta valiosa para la unificación de la interpretación y la aplicación de la Decisión 486 dentro de los países miembros de la Comunidad Andina:

470, 425

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación** que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)".* (Resaltado fuera de texto)*

Sería evidente que los citados documentos D1 y D2 no podrían de forma alguna afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio, toda vez que ninguno de estos sugiere las modificaciones necesarias para obtener el método objeto de la invención.

Por lo tanto, es irrefutable que la presente solicitud conlleva Nivel Inventivo frente al estado del arte más próximo.

6. CONCLUSIÓN.

Por último me permito señalar que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, sumadas a los argumentos técnicos expuestos, hacen que dicho capítulo sea completamente claro y conciso al reclamar el método de objeto de la invención.

Adicionalmente, el análisis realizado a las enseñanzas de los citados documentos D1 y D2 demostró de manera incontrovertible que la persona versada en la materia no podría derivar de forma evidente el método de la invención a partir de estos documentos, toda vez que ninguno de ellos sugiere de forma alguna las modificaciones necesarias para obtener dicho método, estableciendo así el **Nivel Inventivo** que conlleva la solicitud en estudio frente al estado del arte más próximo.

7. Anexo me permito presentar:

(i) Recibo número 09-44,105, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

(ii) Copia de las páginas 122 a 140 correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio, constituido por **89** reivindicaciones en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

(iii) Copia de la Figura 6, corregida como se expuso dentro del texto.

* Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, Perú 2004. Página 77.

426

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones y las modificaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

FORMA DE SOLICITUD DE PATENTE

El Notario 41 del Estado de Cundinamarca, en virtud de la ley de notariado, ha otorgado el presente documento a la persona que a continuación se indica:

Nombre: **Alicia Lloreda Ricaurte**
Identificación: **39690713**
Profesión: **53215**

Superior de la Oficina de Patentes de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) en Bogotá.

El presente documento se otorga en Bogotá, D.C., a las 10:00 horas del día 25 de junio de 2009.


ALICIA LLORED RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

421/427

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-109443- -00009-0000

Fecha: 2009-07-07 18:15:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Ira. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 27

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176029-Z

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 44,105
FECHA : JUNIO 16 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
LLUREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463521	16/06/2009	14,358,900.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	111,000.00
	TOTAL :	111,000.00

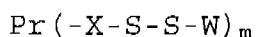
SOM: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

①. Un método para preparar conjugados de derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo con una fracción conjugada baja reducida (LCF) que tiene la fórmula,



En donde:

Pr es un anticuerpo,

X es una ligadura hidrolizable que es capaz de liberar la caliqueamicina del conjugado después de enlazarse y entrar en las células objetivo. *formula?*

W es caliqueamicina; *formula?*

m es la carga promedio para un producto de conjugación purificado de manera tal que la caliqueamicina constituye 4-10% del conjugado en peso; y

$(-\text{X}-\text{S}-\text{S}-\text{W})_m$ es un derivado de caliqueamicina, dicho método caracterizado porque comprende las etapas de:

(1) agregar el derivado de caliqueamicina al anticuerpo en donde el derivado de caliqueamicina es 4.5-11% en peso del anticuerpo;

(2) incubar el derivado de caliqueamicina y el anticuerpo en una solución amortiguadora, compatible con la proteína, no nucleofílica que tiene un pH en el rango desde alrededor de 7 hasta 9 para producir un conjugado de derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo, en donde la solución comprende además (a) un cosolvente orgánico, y (b) un aditivo que comprende al menos un ácido carboxílico $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ o su sal, y en donde la incubación se conduce a una temperatura en el rango desde

alrededor de 30°C hasta alrededor de 35°C durante un periodo de tiempo en el rango desde alrededor de 15 minutos hasta 24 horas; y *sustento*.

(3) someter el conjugado producido en la etapa (2) a un proceso de separación cromatográfica para separar los conjugados de derivados de caliqueamicina monomérico/anticuerpo con una carga en el rango de 4-10 % en peso de caliqueamicina y con una fracción de conjugado inferior (LCF) debajo de 10 por ciento del anticuerpo no conjugado, derivado de caliqueamicina, y conjugados agregados.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste de un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo químerico, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de cadena simple, y un fragmento de anticuerpo biológicamente activado, donde el fragmento activado biológicamente es Fab, Fab modificado, Fab', F(ab')₂ o Fv, o un monómero o dímero de cadena pesada.

3. El método de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el anticuerpo humanizado se dirige contra el antígeno de superficie celular CD22.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID

NO:27.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende SEQ ID NO:28 y una cadena pesada que comprende SEQ ID NO:30.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo comprende SEQ ID NO:1 por CDR-H1, SEQ ID NO:2 ó SEQ ID NO:13 ó SEQ ID NO:15 ó SEQ ID NO:16 o los residuos 50 a 66 de SEQ ID NO: 27 o los residuos 50 a 66 de gH1 en la Figura 6 o los residuos 50 a 66 de gH4 en la Figura 6, ó los residuos 50 a 66 de gH6 en la Figura 6 por CDR-H2, SEQ ID NO:3 por CDR-H3, SEQ ID NO:4 por CDR-L1, SEQ ID NO:5 por CDR-L2 y SEQ ID NO:6 por CDR-L3.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde el anticuerpo comprende 50 a 66 residuos de SEQ ID NO:27 por CDR-H2.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la caliqueamicina es caliqueamicina gamma o caliqueamicina N-acetil gamma. *Novedat 7 Ab = still 2nd D1. Subir RVA.*

9. El método de conformidad con la reivindicación 1 a 8, caracterizado porque la caliqueamicina se funcionaliza con 3-mercapto-3-metil butanoil hidrazida.

10. El método de conformidad con la reivindicación

1, caracterizado porque la ligadura hidrolizable es el ácido 4-(4-acetilfenoxi)butanoico (AcBut).

11. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el aditivo de la etapa (2) (b) es ácido octanoico o su sal.

12. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el aditivo de la etapa (2) (b) es ácido decanoico o su sal.

13. El método de conformidad con la reivindicación 1, donde el aditivo del paso (2) (b) se provee en una concentración de menos de 200 mM.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, donde el aditivo se provee en una concentración de menos de 100 mM.

15. El método de conformidad con la reivindicación 14, donde el aditivo se provee en una concentración de menos de 50 mM.

16. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el proceso de separación cromatográfica de la etapa (3) es cromatografía de exclusión de tamaño (SEC).

17. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el proceso de separación

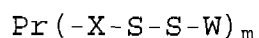
cromatográfica de la etapa (3) es CLAR, FPLC o cromatografía de Sephacryl S-200.

18. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el proceso de separación cromatográfica de la etapa (3) es cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC).

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC) se lleva a cabo usando un medio cromatográfico de Fenil Sefarosa 6 de flujo rápido, medio cromatográfico de Butil Sefarosa 4 de flujo rápido, medio cromatográfico de Octil Sefarosa 4 de flujo rápido, medio cromatográfico Toyopearl Ether-650M, medio Macro-Prep metil HIC o medio Macro-Prep t-Butil HIC.

20. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC) se lleva a cabo usando un medio cromatográfico de Butil Sefarosa 4 de flujo rápido.

(21). Un conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 con una fracción conjugada baja reducida (LCF) por debajo del 10 por ciento que tiene la fórmula,



caracterizado porque:

Pr es un anticuerpo anti-CD22;

X es una ligadura hidrolizable que es capaz de

liberar la caliqueamicina del conjugado después de enlazarse y entrar en las células objetivo.

W es una caliqueamicina;

m es la carga promedio para un producto de conjugación purificado de tal manera que la caliqueamicina constituye el 4-10% del conjugado por peso; y $(-X-S-S-W)_m$ es un derivado de caliqueamicina.

22. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD22 se selecciona del grupo que consiste de un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de cadena simple, y un fragmento de anticuerpo biológicamente activado, donde el fragmento activado biológicamente es Fab, Fab modificado, Fab', F(ab')₂ o Fv, o un monómero o dímero de cadena pesada.

23. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD22 comprende una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:19 y una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:27.

24. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD22 comprende una cadena ligera que comprende SEQ

ID NO:28 y una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 30.

25. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD22 comprende la SEQ ID NO:1 por CDR-H1, SEQ ID NO:2 ó SEQ ID NO:13 ó SEQ ID NO:15 ó SEQ ID NO:16 o los residuos 50 a 66 de SEQ ID NO: 27 o los residuos 50 a 66 de gH1 en la Figura 6 o los residuos 50 a 66 de gH4 en la Figura 6 o los residuos 50 a 66 de gH6 en la Figura 6 por CDR-H2, SEQ ID NO:3 por CDR-H3, SEQ ID NO:4 por CDR-L1, SEQ ID NO:5 por CDR-L2 y SEQ ID NO:6 por CDR-L3.

26. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD22 comprende 50 a 66 residuos de SEQ ID NO:27 por CDR-H2.

27. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD22 comprende un dominio variable que comprende regiones de estructura aceptora humanas y CDRs donadores no humanos.

28. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque las regiones de estructura del aceptor humano del dominio variable de la

cadena pesada del anticuerpo se basan en SEQ ID NOS 21 y 22 y comprende un residuo donador en la posición 1, 28, 48, 72 y 97 en SEQ ID NO:8.

29. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD22 comprende además residuos de donador en las posiciones 68 y 70 en SEQ ID NO:8.

30. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD22 comprende un dominio variable de la cadena ligera que comprende una región de estructura del aceptor humano basada en SEQ ID NOS:17 y 18 y además comprende residuos de donador no humano en las posiciones 2, 4, 42, 43, 50, y 65 en SEQ ID NO:7.

31. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD22 comprende además un residuo de donador en la posición 3 en SEQ ID NO:7.

32. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el anticuerpo anti-CD22 comprende una región variable de la cadena ligera comprendiendo SEQ ID NO:7 y una región variable de

cadena pesada que comprende SEQ ID NO:8 respectivamente.

33. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el derivado de caliqueamicina es una caliqueamicina gamma o un derivado de caliqueamicina N-acetil gamma.

34. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21 ó 33, caracterizado porque el derivado de caliqueamicina se funcionaliza con 3-mercapto-3-metil butanoil hidrazida.

35. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque la ligadura hidrolizable es ácido 4-(4-acetilfenoxi)butanoico (AcBut).

Producto
+ liofilizado

(36.) Un método para la preparación de una composición liofilizada estable de un conjugado de derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo, el método caracterizado porque comprende:

(a) disolver el conjugado de derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo de conformidad con la reivindicación 21 hasta una concentración final de 0.5 hasta 2 mg/ml en una solución que comprende un crioprotector a una concentración de 1.5%-5% por peso, un agente de volumen polimérico a una concentración de 0.5-

1.5% por peso, electrolitos a una concentración de 0.01M hasta 0.1 M, un agente que facilita la solubilidad a una concentración de 0.005-0.05% por peso, agente amortiguante a una concentración de 5-50 mM de tal manera que el pH final de la solución es 7.8-8.2, y agua;

(b) dispersar la solución de arriba en los viales a una temperatura de +5°C hasta +10°C;

(c) congelar la solución a una temperatura de congelación de -35°C hasta -50°C;

(d) someter la solución congelada a una etapa de secado por congelación inicial a una presión de secado primaria de 20 hasta 80 micrones a una temperatura de anaquel a -10°C hasta -40°C durante 24 hasta 78 horas; y

(e) someter el producto secado por congelado de la etapa (d) a una etapa de secado secundario a una presión de secado de 20 hasta 80 micrones a una temperatura de anaquel de +10°C hasta + 35°C durante 15 hasta 30 horas.

37. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el crioprotector se selecciona del grupo que comprende alditol, manitol, sorbitol, inositol, polietilenglicol, ácido aldónico, ácido urónico, ácido aldárico, aldosas, cetosas, amino azúcares, alditoles, inositol, gliceraldehídos, arabinosa, lixosa, pentosa, ribosa, xilosa, galactosa, glucosa, hexosa, idosa, mannososa, talosa, heptosa, glucosa, fructosa, ácido glucónico, sorbitol, lactosa, manitol, metil α -glucopiranosida, maltosa, ácido isoascórbico, ácido ascórbico, lactona, sorbosa, ácido glucárico, eritrosa, treosa, arabinosa, alosa, altrosa,

gulosa, idosa, talosa, eritrulosa, ribosa, xilulosa, psicosa, tagatosa, ácido glucurónico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido galacturónico, ácido mannurónico, glucosamina, galactosamina, sacarosa, trehalosa, ácido neuráminico, arabinanos, fructanos, fucanos, galactanos, galacturonanos, glucanos, mannanos, xilanos, levan, fucoïdan, carragenina, galactocarolosa, pectinas, ácidos pécticos, amilosa, pullulan, glicógeno, amilopectina, celulosa, dextrano, pustulan, quitina, agarosa, ceratina, condroitina, dermatan, ácido hialurónico, ácido algínico, goma de xantano, almidón, sacarosa, glucosa, lactosa, trehalosa, etilenglicol, polietilen glicol, polipropilen glicol, glicerol, y pentaeritritol.

38. El método de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque el crioprotector es sacarosa.

39. El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque la sacarosa se presenta a una concentración de 1.5% por peso.

40. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el agente de volumen polimérico es Dextrano 40, y es una concentración de 0.9% por peso.

41. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el agente de volumen polimérico es almidón de hidroxietilo 40, y está a una concentración de 0.9% por peso.

42. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el electrolito es cloruro de sodio, y se presenta a una concentración de 0.05 M.

43. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el agente facilitador de la solubilidad es un tensoactivo.

44. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el tensoactivo es polisorbato 80, y se presenta a una concentración de 0.01% por peso.

45. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el agente de solución amortiguadora es trometamina, y se presenta a una concentración de 0.02 M.

46. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el pH de la solución de la etapa (a) es 8.0.

47. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque la solución en la etapa (b) se repartió en viales a temperatura de +5°C.

48. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque en la etapa (c) el congelamiento de la solución en viales se llevó a cabo a temperaturas congelantes de -45°C.

49. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque en la etapa (d) la solución congelada se sujetó a una etapa de secado por congelado inicial a una presión de secado primaria de 60 micrones y a una temperatura de una anaquel de -30°C durante 60 horas.

50. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque en la etapa (e), el producto secado por congelado de la etapa (d) se sometió a una etapa de secado secundaria a una presión de secado de 60 micrones a una temperatura de anaquel de $+25^{\circ}\text{C}$ durante 24 horas.

51. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque la caliqueamicina de el derivado la caliqueamicina es gamma o N-acetil caliqueamicina.

52. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste de un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo químero, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de cadena simple, y un fragmento de anticuerpo biológicamente activado, donde el fragmento activado biológicamente es Fab, Fab modificado, Fab', $F(ab')_2$ o Fv, o un monómero o dímero de cadena pesada.

53. El método de conformidad con la reivindicación

52, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humano.

54. El método de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo quimérico.

55. El método de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo humano.

56. El método de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

57. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena pesada SEQ ID NO:27.

58. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:28 y una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:30.

59. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el anticuerpo comprende SEQ ID NO:1 por CDR-H1, SEQ ID NO:2 ó SEQ ID NO:13 ó SEQ ID NO:15 ó SEQ ID NO:16 ó los residuos 50 a 66 de SEQ ID NO:

27 o los residuos 50 a 66 de gH1 en la Figura 6 o los residuos 50 a 66 de gH4 en la Figura 6, los residuos 50 a 66 de gH6 en la Figura 6 por CDR-H2, SEQ ID NO:3 por CDR-H3, SEQ ID NO:4 por CDR-L1, SEQ ID NO:5 por CDR-L2, y SEQ ID NO:6 por CDR-L3.

60. El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado porque el anticuerpo comprende 50 a 66 residuos de SEQ ID NO:27 por CDR-H2.

61. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el anticuerpo comprende un dominio variable que comprende regiones de estructura aceptora humanas y CDRs donadores no humanos.

62. El método de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque las regiones de estructura del aceptor humano del dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo anti-CD22 se basan en SEQ ID NOS: 21 y 22 y comprende residuos de donador en las posiciones 1, 28, 48, 72 y 97 en la SEQ ID NO:8.

63. El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado porque el anticuerpo comprende además residuos de donador en las posiciones 68 y 70 en SEQ ID NO:8.

64. El método de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque el anticuerpo comprende un dominio variable de la cadena ligera que comprende una

región de estructura del aceptor humano basada en SEQ ID NOS:17 y 18 y además comprende residuos de donador en las posiciones 2, 4, 42, 43, 50 y 65 en SEQ ID NO:7.

65. El método de conformidad con la reivindicación 64, caracterizado porque el anticuerpo comprende además un residuo de donador en la posición 3 en SEQ ID NO:7.

66. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO:7 y una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO:8.

67. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque además opcionalmente comprende un agente bioactivo.

68. El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque el agente bioactivo es un fármaco citotóxico.

69. El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque el agente bioactivo es un factor de crecimiento.

70. El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque el agente bioactivo es una hormona.

71. El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque el agente bioactivo es un anticuerpo. *Un 2do anticuerpo? soporte?*

72. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 que comprende un residuo de amino ácido en la posición Kabat 55 diferente de asparagina.

73. El método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque el amino ácido en la posición Kabat 55 es glutamina.

74. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo comprende una secuencia de CDR-H2 que comprende un residuo de aminoácido en la posición Kabat 57 diferente de treonina.

75. El método de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado porque el amino ácido en la posición Kabat 57 es alanina o valina.

76. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo comprende una secuencia de CDR-H2 que comprende un residuo de aminoácido en la posición Kabat 60 diferente de lisina.

77. El método de conformidad con la reivindicación 76, caracterizado porque el amino ácido es arginina.

78. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21, donde el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 que comprende un residuo de aminoácido en la posición Kabat 55 diferente de asparagina.

79. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 78, donde el aminoácido en la posición Kabat 55 es glutamina.

80. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21, donde el anticuerpo comprende una secuencia de CDR-H2 que comprende un residuo de aminoácido en la posición Kabat 57 diferente de treonina.

81. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 80, donde el aminoácido en la posición Kabat es alanina o valina.

82. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la reivindicación 21, donde el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 que comprende un residuo de aminoácido ^{aminoácido} en la posición Kabat 60 diferente de lisina.

83. El conjugado derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo anti-CD22 de conformidad con la

reivindicación 82, donde el residuo de aminoácido es arginina.

84. El método de conformidad con la reivindicación 36, donde el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 que comprende un residuo de aminoácido en la posición Kabat 55 diferente de asparagina.

85. El método de conformidad con la reivindicación 84, donde el aminoácido en la posición Kabat 55 es glutamina.

86. El método de conformidad ^{con} don la reivindicación 36, donde el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 que comprende un residuo de aminoácido en la posición Kabat 57 diferente de treonina.

87. El método de conformidad con la reivindicación 86, donde el aminoácido en la posición Kabat 57 es alanina o valina.

88. El método de conformidad ^{con} don la reivindicación 36, donde el anticuerpo comprende una secuencia CDR-H2 que comprende un residuo de aminoácido en la posición Kabat 60 diferente de lisina.

89. El método de conformidad con la reivindicación 88, donde el residuo de aminoácido es arginina.

447
441

FIGURA 6: DISEÑO DE INJERTOS PARA LA SECUENCIA DE CADENA PESADA 5/44

	10	20	30	40	50		
V _H	EVQLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYRFT	NYW I H	WVKQRPQGQGLEWIG	GINP			
DP7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCCKASGYTFT		WVRQAPGQGLEWMG				
gH1	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCCKASGYRFT	NYW I H	WVRQAPGQGLEWIG	GINP			
gH4,5,6,7	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCCKASGYRFT	NYW I H	WVRQAPGQGLEWIG	GINP			
	60	70	80	90	100		
V _H	GNNY T T Y K R N L K G	KATLTAVTSASTAYMDLSSLTSEDSAVYYCTR	EGY G N Y G				
DP7	KFQG	RVTMTRDTSTSTVYME	LSLRSEDTAVYYCAR				
gH1	G N Q Y T T Y K R N L K G	R A T L T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C T R	EGY G N Y G				
gH4	G N N Y A T Y R R N L K G	R A T L T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C T R	EGY G N Y G				
gH5	G N N Y A T Y R R N L K G	R V T M T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C T R	EGY G N Y G				
gH6	G N N Y A T Y R R K F Q G	R A T L T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C T R	EGY G N Y G				
gH7	G N N Y A T Y R R K F Q G	R V T M T A D T S T S T V Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C T R	EGY G N Y G				
	110						
JH4	WGQGT	L	V	T	V	S	
V _H	AWFAY	WGQGT	L	V	T	V	S
gH1	AWFAY	WGQGT	L	V	T	V	S
gH4,5,6,7	AWFAY	WGQGT	L	V	T	V	S

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en un método de preparación de conjugados de drogas monoméricos citotóxicos con portadores que presentan liberación mejorada de las mismas, agregación reducida y baja fracción de conjugación (LCF). Se describe igualmente un conjugado de un derivado monomérico de caliqueamicina con un anticuerpo anti-CD22 y composiciones que lo contienen.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un proceso de conjugación de moléculas mejorado que produzca conjugados con bajos niveles de LFC y niveles aceptables de agregación, al tiempo que no influya en las propiedades físicas de los mismos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método de conjugación de derivados de drogas citotóxicas con portadores, específicamente conjugados de derivados monoméricos de caliqueamicina con portadores, composiciones que los contienen y usos de los mismos; y muy particularmente se presenta un método de producción de un conjugado de un derivado de caliqueamicina con el anticuerpo anti-CD22 (CMC-544).

IPC: A61K 39/395.

3. De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio en general carece de claridad por cuánto:

- 1) La reivindicación 1, presenta un método para preparar conjugados de derivados de caliqueamicina monomérico/anticuerpo. Sin embargo, varios de los elementos de la fórmula del conjugado no fueron totalmente descritos. Se recomienda definir específicamente el componente "X", el anticuerpo diciendo el tipo específico de anticuerpo al que se refiere e incluso incluir la fórmula de la caliqueamicina.
- 2) La reivindicación 67 y dependientes tratan sobre el método para preparar el conjugado liofilizado, que comprende opcionalmente un agente bioactivo. Sin embargo, tal agente no es sustentado en la descripción, por ejemplo no existe ninguna prueba del conjugado que presente un segundo anticuerpo en su estructura. Estas reivindicaciones carecen de sustento.
- 3) Las reivindicaciones 86 y 88 presentan un error tipográfico en donde se reemplazó la palabra "con" por la palabra "don".

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 02/05/2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US5712374	"Method for the preparation of substantially monomeric calicheamicin derivative/carrier conjugates"	27/06/1998
D2	US6183744	"Immunotherapy of B-cell malignancies using anti-CD22 antibodies"	06/02/2001

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 y dependientes reclaman:

Un método para preparar conjugados de portador/fármaco citotóxicos monoméricos con una fracción conjugada baja reducida (LCF) caracterizado porque comprende las etapas de:

- (1) agregar el derivado de caliqueamicina al anticuerpo en donde el derivado de caliqueamicina es 4.5-11% en peso del anticuerpo;
- (2) incubar el derivado de caliqueamicina y el anticuerpo en una solución amortiguadora, compatible con la proteína, no nucleofílica que tiene un pH en el rango desde alrededor de 7 hasta 9 para producir un conjugado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo, en donde la solución comprende además (a) un cosolvente orgánico, y (b) un aditivo que comprende al menos un ácido carboxílico C_6-C_{18} o su sal, y en donde la incubación se conduce a una temperatura en el rango desde alrededor de 30°C hasta alrededor de 35°C durante un periodo de tiempo en el rango desde alrededor de 15 minutos hasta 24 horas; y
- (3) someter el conjugado producido en la etapa (2) a un proceso de separación cromatográfica para separar los conjugados de caliqueamicina monomérico/anticuerpo con una carga en el rango de 4-10% en peso de caliqueamicina y con una fracción de conjugado inferior (LCF) debajo de 10 por ciento del portador proteínico no conjugado, derivado de caliqueamicina, y conjugados agregados.

La reivindicación 67 y dependientes reclaman:

- Un método de 5 etapas para la preparación de una composición liofilizada estable de un conjugado de derivado de caliqueamicina monomérico/anticuerpo.

Tal como se ha manifestado en conceptos técnicos anteriores, los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la invención, por cuanto:

D1 se refiere al método de preparación de derivados monoméricos de caliqueamicina, donde los pasos de preparación del conjugado coinciden con los de la invención (ver columnas 2, 3 y 4) así: mezcla de los dos compuestos, su incubación a un pH de 7-9, en una solución que contiene un aditivo que comprende un ácido carboxílico C_6-C_8 , a una temperatura de 25-37°C por un periodo de 2-18 horas y su posterior purificación (*ver Resumen y Ejemplos*).

Incluso D1 establece la proporción derivado de caliqueamicina/anticuerpo, en un rango de 0.5%-6.25% p/p (ver columna 7, líneas 1-3) la cual hace parte del rango estipulado en la solicitud que es 4.5% a 11%, de acuerdo con lo argumentado por el solicitante.

Por otra parte, D1 menciona como aditivo preferible el ácido caprílico, el cual se utiliza en cantidades entre 20mM a 100mM (*ver columna 6, líneas 60 a 65*), lo cual también hace parte de las condiciones dadas para la invención del solicitante, pues este menciona que la concentración de aditivo debe ser menor que 200mM.

De esta manera, tal como se ha mencionado a lo largo de los conceptos técnicos anteriores, D1 es el documento más cercano del estado de la técnica, cuya diferencia principal respecto a la invención en estudio es el tipo de anticuerpo que utiliza para preparar el conjugado, que es el anticuerpo P67.6, mientras que la

solicitud utiliza el anticuerpo CD-22.

Sin embargo, la reivindicación independiente 1 se refiere al método de preparación del conjugado, haciendo alusión a un anticuerpo general sin especificar el anticuerpo CD-22. Por tanto, estas reivindicaciones representan una forma de preparación de conjugados y un tipo general de conjugados de caliqueamicina tal como puede ser el divulgado por D1, con la única diferencia de las condiciones específicas que fueron dadas en la solicitud y que corresponden a una estandarización de la técnica para el anticuerpo utilizado.

Por su parte, el documento D2 divulga el anticuerpo anti-CD22 y sugiere su conjugación con portadores para fines farmacéuticos (ver *Resumen y Columna 2, Párrafo 20*). Aunque este documento no desarrolla un conjugado con caliqueamicina tal como el de la solicitud, si deja en evidencia que el anticuerpo CD-22 es un candidato fuerte para ser utilizado en conjugados que permiten una acción biológica dirigida para tratar las células B malignas, a partir del antígeno de superficie celular CD-22.

Por tanto, para un experto en la materia era evidente a partir del anticuerpo CD-22 divulgado en D2, utilizar un conjugado como el propuesto en D1 y hacer las estandarizaciones de la técnica necesarias para conseguir su estabilidad y de esta manera resolver el problema técnico planteado. Por lo anterior, los desarrollos reclamados se consideran carentes de actividad inventiva y por lo tanto no cumplen con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486.

Igualmente para la preparación de una composición liofilizada estable de un conjugado derivado de caliqueamicina monomérica/anticuerpo se realiza un procedimiento habitual para un técnico versado en la materia, sin requerir de experimentación minuciosa, luego de desarrollar un conjugado como el descrito.

6. Respuesta al solicitante

El solicitante argumenta que su invención ha aportado valores específicos para la entrada de derivado de caliqueamicina y la concentración de aditivo las cuales permiten que el conjugado tenga un valor de LCF menor del 10%, lo cual produce una acción citotóxica eficiente (ver folio 421, párrafo 6; folio 423 párrafo 8).

Sin embargo, tal como se argumentó en el numeral anterior, estas condiciones hacen parte de los rangos que habían sido establecidos en D1 para la elaboración óptima de los conjugados de caliqueamicina y por tanto, se tratan de estandarizaciones logradas para el conjugado particular desarrollado.

Esta oficina está de acuerdo con el solicitante en que el valor LCF menor del 10% podría ser una condición importante para lograr la mayor efectividad del conjugado, dados los resultados presentados respecto al método convencional versus el de la solicitud y sustentados en la tabla 1 (página 50) de la descripción. Sin embargo, este resultado no es extrapolable a diferentes conjugados sino que es un desarrollo ventajoso obtenido únicamente para el conjugado caliqueamicina-CD22, por tanto debe ser presentado como tal en el capítulo reivindicatorio.

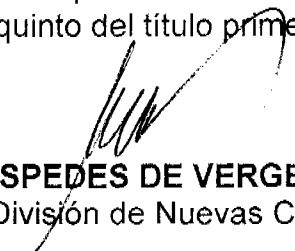
7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5712374	1-20, 67-89	Nivel Inventivo
D2	US6183744	1-20, 67-89	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
 Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 02 JUL 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 2968	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202052
-------------------------------------	---