

293
277



No. 06-002587 - 00006-0000

Fecha: 2008-08-01 15:31:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 12

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

① SOLICITUD DE:

 Corrección de Error Material X Modificación a una solicitud

② Nombre: IMMUNOGEN, INC.
Dirección: 830 Winter Street,
SOLICITANTE E-mail:
Domicilio: WALTHAM, MASSACHUSETTS 02451, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

③ Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
REPRESENTANTE Dirección: **Cra. 7 No. 74-64, Of. 506** C.C. X NIT
O APODERADO Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** C.E. OTRO
E-mail: No. **17'192.062** TP. **50.007**

④ Número de expediente: 06-002.587 Título
"UN CONJUGADO CITOTOXICO CA6 ANTIGENO-ESPECIFICO
Y METODOS PARA UTILIZAR EL MISMO"

⑤ Descripción de la corrección o modificación solicitada

De conformidad con el Artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la
Comunidad Andina, presento nuevas páginas 49,50,51,52,53,54,55,57,58 y 59 del
Capítulo Descriptivo con algunas modificaciones efectuadas. Estas modificaciones
no implican ningún cambio sustancial, ni material de la solicitud presentada
inicialmente.

⑥ Comprobante de pago No. 08-60,608 Fecha: 29 de julio de 2008

⑦ Anexos:

 X Comprobante de pago de la tasa
 Poderes, si fuere el caso.
 Certificado de Existencia y Representación legal de las partes, cuando sean
personas jurídicas.

⑧

NOMBRE **HUMBERTO RUBIO CAMACHO**

FIRMA

Cpfn.-

C.C. 17'192.062 de Bogotá T.P. 50.007

299
278

**PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 60,608
FECHA : JULIO 29 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-002587- -00006-0000

Fecha: 2008-08-01 15:31:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 12

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO & CIA ABOG	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79537710	29/07/2008	3,656,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

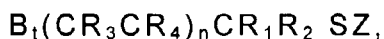
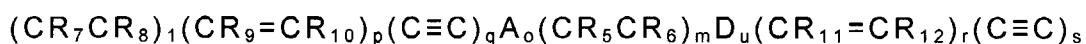


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

en donde:

Y' representa



10

en donde:

5

R_1 y R_2 son cada uno de manera independiente CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tienen desde 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocíclico, y además R_2 puede ser H;

15

10

A, B, D son cicloalquilo o cicloalquenilo que tienen 3-10 átomos de carbono, arilo simple o sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocíclico;

20

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} son cada uno de manera independiente H, CH_3 , C_2H_5 , alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocíclico;

10

25

l , m , n , o , p , q , r , s , t y u son cada uno de manera independiente 0 o un entero desde 1 hasta 5, a condición de que por lo menos dos de l , m , n , o , p , q , r , s y t no son cero en ningún momento; y

Z es H, SR o -COR, en donde R es alquilo o alquenilo lineal que

tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, o simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocíclico.

Modalidades preferidas de la formula (III) incluyen compuestos de la fórmula (III) en donde:

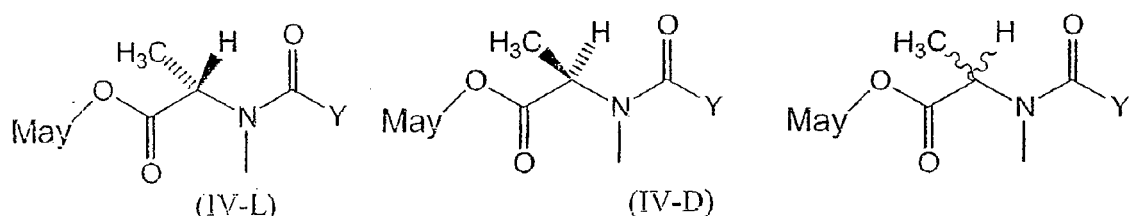
R1 es metilo, R2 es H y Z es H.

R1 y R2 son metilo y Z es H.

R1 es metilo, R2 es H y Z es -SCH3.

R1 y R2 son metilo, y Z es -SCH3

Dichas maitansinas adicionales incluyen también compuestos representados por la fórmula (IV-L), (IV-D), o (IV-D, L):



(IV-D,L) en donde:

Y representa $(CR_7CR_8)_1(CR_5CR_6)_m(CR_3CR_4)_nCR_1R_2SZ$, en donde:

R1 y R2 son cada uno de manera independiente CH3, C2H5, alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical aromático heterocíclico o heterocíclico, y además R2 puede ser H;

R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son cada uno de manera independiente H, CH3, C2H5, alquilo o alquenilo lineal que tiene 1

hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical aromático heterocíclico o heterocíclico;

5 I, m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0;

Z es H, SR o -COR en donde R es alquilo o alquenilo lineal o ramificado que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, o simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocíclico; y

10 May representa un maitansinoide que tiene la cadena lateral en C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxil o C-20 desmetil.

Modalidades preferidas de las fórmulas (IV-L), (IV-D) y (IV-D, L) incluyen compuestos de las fórmulas (IV-L), (IV-D) y (IV-D, L) en donde:

15 R1 es metilo, R2 es H, R5, R6, R7, y R8 son cada uno H, l y m son cada uno 1, n es 0, y Z es H.

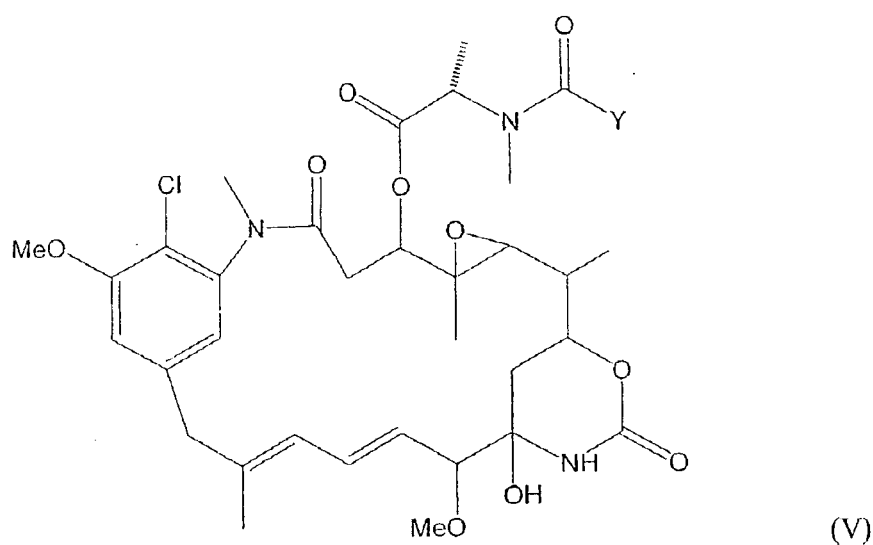
R1 y R2 son metilo, R5, R6, R7, R8 son cada uno H, l y m son 1, n es 0, y Z es H.

20 R1 es metilo, R2 es H, R5, R6, R7, y R8 son cada uno H, l y m son cada uno 1, n es 0, y Z es -SCH3.

10 R1 y R2 son metilo, R5, R6, R7, R8 son cada uno H, l y m son 1, n es 0, y Z es -SCH3.

De manera preferible el agente citotóxico está representado por la fórmula (IV-L).

25 Dichas maitansinas adicionales incluyen también los compuestos representados por la fórmula (V):



en donde:

Y representa $(CR_7CR_8)_1(CR_5CR_6)_m(CR_3CR_4)_nCR_1R_2SZ$, en donde:

R1 y R2 son cada uno de manera independiente CH3, C2H5, alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocíclico, y además R2 puede ser H;

R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son cada uno de manera independiente H, CH3, C2H5, alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, o radical aromático heterocíclico o radical heterocíclico;

l, m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0; y

Z es H, SR o -COR, en donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, o simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o

heterociclico.

Las modalidades preferidas de la fórmula (V) incluyen compuestos de la fórmula (V) en donde:

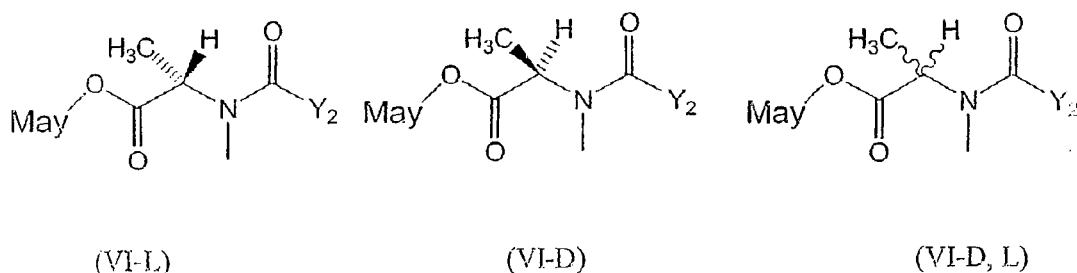
R1 es metilo, R2 es H, R5, R6, R7, y R8 son cada uno H; l y m son cada uno 1; n es 0; y Z es H.

R1 y R2 son metilo; R5, R6, R7, R8 son cada uno H, l y m son 1; n es 0; y Z es H.

R1 es metilo, R2 es H, R5, R6, R7, y R8 son cada uno H, l y m son cada uno 1, n es 0, y Z es -SCH3.

R1 y R2 son metilo, R5, R6, R7, R8 son cada uno H, l y m son 1, n es 0, y Z es -SCH3.

Dichas maitansinas adicionales incluyen además compuestos representados por la fórmula (VI-L), (VI-D), o (VI-D, L):



en donde:

Y2 representa $(CR_7CR_8)_1(CR_5CR_6)_m(CR_3CR_4)_nCR_1R_2SZ$

en donde:

R1 y R2 son cada uno de manera independiente CH3, C2H5, alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterociclico, y además R2 puede ser H;

R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son cada uno de manera

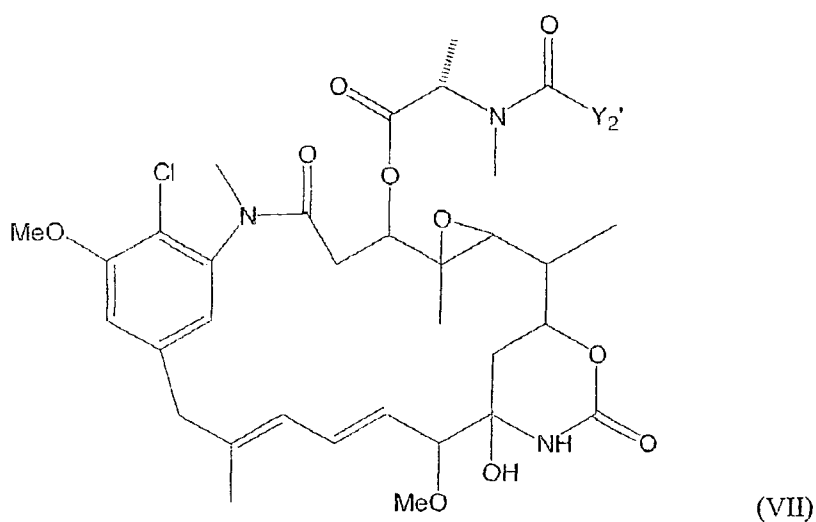
independiente H, CH₃, C₂H₅, alquilo o alqueno cíclico lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alqueno ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocíclico;

5 l, m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0;

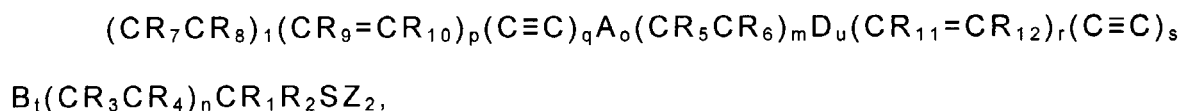
10 Z₂ es SR o COR, en donde R es alquilo o alqueno lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alqueno ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, o simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocíclico; y

May es un maitansinoide.

Dichas maitansinas adicionales incluyen también compuestos representados por la fórmula (VII):



Y₂' representa



en donde:

5 R1 y R2 son cada uno de manera independiente CH3, C2H5, alquilo o alquenilo lineal o ramificado que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterociclíco, y además R2 puede ser H;

10 A, B, y D es cada uno de manera independiente cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, simple o arilo sustituido, o radical aromático heterocíclico o heterociclíco;

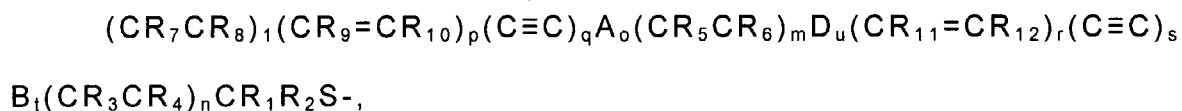
15 R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, y R12 son cada uno de manera independiente H, CH3, C2H5, alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterociclíco;

20 l, m, n, o, p, q, r, s, t y u son cada uno de manera independiente 0 o un entero desde 1 hasta 5, a condición de que por lo menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s, t y u no son cero en ningún momento; y

Z2 is SR o -COR, en donde R es alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3-10 átomos de carbono, o simple o arilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterociclíco.

25 Modalidades preferidas de la fórmula (VII) incluyen compuestos de la fórmula (VII) en donde: R1 es metilo y R2 es H.

Los maitansinoides antes mencionados pueden ser conjugados para el anticuerpo DS6 anti-CA6, o un homólogo o fragmento del



en donde:

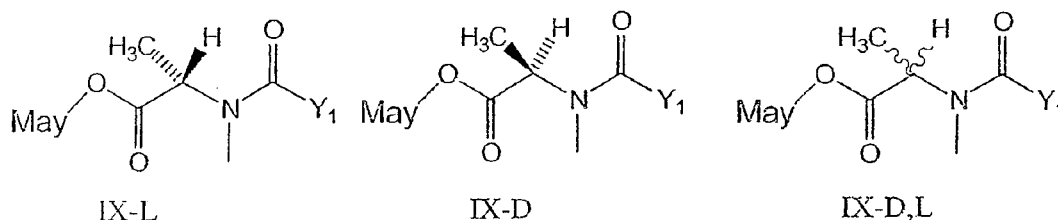
A, B, y D, es cada uno de manera independiente cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 3-10 átomos de carbono, simple o arilo sustituido, o radical aromático heterocíclico o heterocíclico;

R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, y R12 son cada uno de manera independiente H, CH3, C2H5, alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocíclico; y

l, m, n, o, p, q, r, s, t y u son cada uno de manera independiente 0 o un entero desde 1 hasta 5, a condición de que por lo menos dos de l, m, n, o, p, q, r, s, t y u no son cero en ningún momento.

De manera preferible, R1 es metilo y R2 es H o R1 y R2 son metilo.

Un conjugado aún más preferido de la presente invención es uno que comprende el anticuerpo DS6 anti-CA6, o un homólogo o fragmento del mismo, conjugado para un maitansinoide de la fórmula (IX-L), (IX-D), o (IX-D,L):



en donde:

Y1 representa $(CR_7CR_8)_1(CR_5CR_6)_m(CR_3CR_4)_nCR_1R_2S-$,

en donde:

R1 y R2 son cada uno de manera independiente CH₃, C₂H₅, alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, radical aromático heterocíclico o heterocíclico, y además R2 puede ser H;

R3, R4, R5, R6, R7 y R8 son cada uno de manera independiente H, CH₃, C₂H₅, alquilo o alquenilo lineal que tiene 1 hasta 10 átomos de carbono, alquilo o alquenilo ramificado o cíclico que tiene 3 hasta 10 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido o radical aromático heterocíclico o heterocíclico;

l, m y n son cada uno de manera independiente un entero desde 1 hasta 5, y además n puede ser 0; y

May representa un maitansinol que tiene la cadena lateral en C-3, C-14 hidroximetil, C-15 hidroxil o C-20 desmetil.

Modalidades preferidas de las fórmulas (IX-L), (IX-D) y (IX-D, L) incluyen compuestos de las fórmulas (IX-L), (IX-D) y (IX-D, L) en donde:

R1 es metilo y R2 es H o R1 y R2 son metilo,

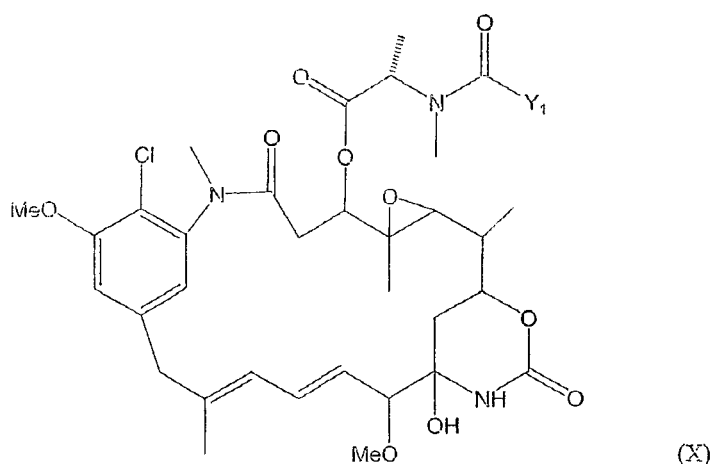
R1 es metilo, R2 es H, R5, R6, R7 y R8 son cada uno H; l y m son cada uno 1; n es 0,

R1 y R2 son metilo; R5, R6, R7 y R8 son cada uno H; l y m son 1; n es 0.

De preferencia el agente citotóxico está representado por la fórmula (IX-L).

Un conjugado preferido adicional de la presente invención es uno que comprende el anticuerpo DS6 anti-CA6, o un homólogo o

fragmento del mismo, conjugado para un maitansinoide de la fórmula (X):



En donde los sustituyentes son como se definió antes para la fórmula (IX) anterior.

Son especialmente preferidos cualquiera de los compuestos antes descritos, en donde R1 es H, R2 es metilo, R5, R6, R7 y R8 son cada uno H, l y m son cada uno 1, y n es 0.

Son especialmente preferidos de manera adicional cualquiera de los compuestos antes descritos, n donde R1 y R2 son metilo, R5, R6, R7, R8 son cada uno H, l y m son 1, y n es 0.

Se prefiere además el esterisómero de L-aminoacilo.

Cada uno de los maitansinoides enseñados en la solicitud de patente de los Estados Unidos de Norteamérica pendiente número 10/849,136, presentada el 20 de mayo de 2004, también pueden ser utilizados en el conjugado citotóxico de la presente invención. La descripción completa de la solicitud de patente de los Estados Unidos de Norteamérica número 10/849,136 está incorporada a la presente mediante referencia.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-02587

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **577** DE

FECHA **29 DE JUNIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **27 DE SEPTIEMBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X



US005776456A

United States Patent [19]

Anderson et al.

[11] **Patent Number:** 5,776,456[45] **Date of Patent:** Jul. 7, 1998

[54] **THERAPEUTIC APPLICATION OF CHIMERIC AND RADIOLABELED ANTIBODIES TO HUMAN B LYMPHOCYTE RESTRICTED DIFFERENTIATION ANTIGEN FOR TREATMENT OF B CELL LYMPHOMA**

[75] **Inventors:** Darrell R. Anderson, Escondido; Nabil Hanna, Olivenhain; John E. Leonard, Encinitas; Roland A. Newman; Mitchell E. Reff, both of San Diego; William H. Rastetter, Rancho Sante Fe, all of Calif.

[73] **Assignee:** IDEC Pharmaceuticals Corporation, San Diego, Calif.

[21] **Appl. No.:** 476,275

[22] **Filed:** Jun. 7, 1995

Related U.S. Application Data

[60] Division of Ser. No. 149,099, Nov. 3, 1993, which is a continuation-in-part of Ser. No. 978,891, Nov. 13, 1992, abandoned.

[51] **Int. Cl.⁶** A61K 39/395; A61K 51/00; C07K 16/28; C07K 16/30

[52] **U.S. Cl.** 424/133.1; 424/149; 424/143.1; 424/144.1; 424/153.1; 424/155.1; 424/173.1; 424/174.1; 424/800; 424/801; 435/320.1; 435/344; 435/344.1; 435/328; 530/387.3; 530/388.22; 530/388.73; 530/388.8; 530/389.7; 530/391.3; 530/809; 530/867; 935/89; 935/104; 935/107

[58] **Field of Search** 424/133.1, 143.1, 424/144.1, 153.1, 155.1, 173.1, 174.1, 149, 800, 801; 435/69.6, 70.21, 172.2, 209, 240.27, 320.1, 89, 104, 107, 344, 344.1, 328, 346; 530/387.3, 388.22, 388.73, 388.8, 389.7, 391.3, 809, 867; 536/23.53

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,500,362 3/1996 Robinson et al. 435/7, 23

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

125023 11/1984 European Pat. Off.
173494 5/1986 European Pat. Off.
0451216 B1 10/1991 European Pat. Off.
0682040 A1 11/1995 European Pat. Off.
88/04936 7/1988 WIPO
92/07466 5/1992 WIPO

OTHER PUBLICATIONS

Reff et al., *J. Cell. Biochem.*, 17, Suppl. E., 1993, Abstract T 103.
Tedder, T.F. 16 *Eur. J. Immunol.* 881 (1986).
Valentine, M.A. 264/19 *J. Bio. Chem.* 11282 (1989).
Ozato, K. 126/1 *J. Immunol.* 317 (1981).
Calvert, J.E. 21/4 *Sem Hema.* 226 (1984).
Anderson, K.C. 63/6 *Blood* 1424 (1984).
Oertgen, H.C. 2/1 *Hybridoma* 17 (1983).
Lipton, J.M. 60/1 *Blood* 170a (Abs. 609) (1982).
Anderson, K.C. 69/2 *Blood* 597 (1987).

Adams, R.A. 27/1 *Can. Res.* 2479 (1967).
Adams, R.A. 28 *Can Res.* 1121 (1968).
Smeland, E.B. 13810 *J. Immunol.* 3179 (1987).
Nadler, L.M. 74 *J. Clin. Invest.* 332 (1984).
Bhan, A.K. 154 *J. Exp. Med.* 737 (1981).
Reff, M.E. 83/2 *Blood* 435 (1994).
Buchsbaum, D.J. 25 *Int. J. Radiation Onc. Bio Phys.* 629 (1993).
Buchsbaum, D.J. 50 *Can. Res. Supp.* 9935 (1990).
Buchsbaum, D.J. 18 *Int. J. Radiation Onc. Bio Phys.* 1033 (1990).
Schlum, J. 82/9 *J.N.C.I.* 763 (1990).
Wesscl, B.W. 11/5 *Med. Phys.* 638 (1984).
Srivastava, S.C. 18/6 *Nucl. Med. Biol.* 589 (1991).
DeNardo, S.J. 1/1 *Antibody, Immuno. & Radiopharm.* 17 (1988).
Appelbaum, F.R. 5/5 *Hem/Onc. Clinics of N.A.* 1013 (1991).
Eary, J.F. 31/8 *J. Nucl. Med.* 1257 (1990).
Press, O.W. 7/8 *J. Clin. Onc.* 1027 (1989).
Goldenberg, D.M. 9/4 *J. Clin. Onc.* 548 (1991).
"Antibody shows promise in treating B-cell lymphoma". *Cope-Working In Oncology*, (Mar./ Apr. 1994).
Anderson, D.R., *The Second Annual IBC International Conference on Antibody Engineering*, (Dec. 16-18, 1991).
Press, O.W. 69/2 *Blood* 584 (1987).
Liu, A.Y. 13910 *J. Immunol.* 3521 (1987).
Robinson, R.R. 2 *Hum. Antibod. Hybrid.* 84 (1991).
Morrison, S.L. 81 *PNAS* 6851 (1984).
Boulianne, G.L. 312 *Nature* 643 (1984).
Neubeiger, M.D. 314 *Nature* 268 (1985).
Tan, L.K. 135 *J. Immunol.* 8564 (1985).
Sun, L.K. 5/1 *Hybridoma* 517 (1986).
Sahagan, B.G. 137 *J. Immunol.* 1066 (1986).
Munro, A. 312 *Nature* 597 (1984).
Dickson 5/3 *Genetic Engineering News* (1985).
Marx 229 *Science* 455 (1985).
Morrison 229 *Science* 1202 (1985).
Grossbard, M.L. 80/4 *Blood* 863 (1992).
Clark, E. 82 *PNAS* 1766 (1985).
Robertson, M.J. 79/9 *Blood* 2229 (1992).
Nadler, L.M. *The Lancet* 427 (Aug. 25, 1984).
Golay, J.T. 135/6 *J. Immunol.* 3795 (1985).
Greenberger, J.S. 45 *Can. Res.* 758 (1985).
Nadler, L.M. 40 *Can. Res.* 3147 (1980).
Tedder, T.F. 14112 *J. Immunol.* 4388 (1988).
Einfeld, D.A. 7/3 *The EMBO Journal* 711 (1988).
Tedder, T.F. 1352 *J. Immunol.* 973 (1985).

Primary Examiner—Ronald B. Schwadron
Attorney, Agent, or Firm—Burns, Doane, Swecker & Mathis, LLP

[57] **ABSTRACT**

Disclosed herein are therapeutic treatment protocols designed for the treatment of B cell lymphoma. These protocols are based upon therapeutic strategies which include the use of administration of immunologically active mouse/human chimeric anti-CD20 antibodies, radiolabeled anti-CD20 antibodies, and cooperative strategies comprising the use of chimeric anti-CD20 antibodies and radiolabeled anti-CD20 antibodies.

[illegible]

FIG. 4

307
291

LEADER

-19	-15	-10	-5
FRAME 1	Met Gly Trp Ser Leu Ile Leu Leu Phe Leu Val Ala Val Ala Thr Arg Val		
ATG GGT TGG AGC CTC ATC TTG CTC TTC CTT GTC GCT GTT GCT ACC CGT GTC			
2409	2418	2427	2436 2445
-1	+1	FR1	10
Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Ala Gly Ala Ser			
CTG TCC CAG GTA CAA CTG CAG CAG CCT GGG GCT GAG CTG GTG AAG CCT GGG GCC TCA			
2460	2469	2478	2487 2496 2505
20	25	30	31 CDR1 35 36
Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn Met His Trp			
GTG AAG ATG TCC TGC AAG GCT TCT GGC TAC ACA TTT ACC AGT TAC AAT ATG CAC TGG			
2517	2526	2536	2544 2553 2562
40	FR2	45	49 50 52 52A 53 54
Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn			
GTA AAA CAG ACA CCT GGT CGG GGC CTG GAA TGG ATT GGA GCT ATT TAT CCC GGA AAT			
2574	2583	2592	2601 2610 2619
55	CDR2	60	65 66 FR3 70
Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys			
GGT GAT ACT TCC TAC AAT CAG AAG TTC AAA GGC AAG GCC ACA TTG ACT GCA GAC AAA			
2631	2640	2649	2658 2667 2676
75	80	82 82A 82B 82C 83	85
Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val			
TCC TCC AGC ACA GCC TAC ATG CAG CTC AGC AGC CTG ACA TCT GAG GAC TCT GCG GTC			
2688	2697	2706	2715 2724 2733
90	94 95	CDR3	100 100A 100B 100C 100D 101 102 103
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Thr Gly			
TAT TAC TGT GCA AGA TCG ACT TAC TAC GGC GGT GAC TGG TAC TTC AAT GTC TGG GGC			
2745	2754	2763	2772 2781 2790
105	FR4	110	113
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala			
GCA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCT GCA			
2802	2811	2820	

FIG. 5

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 February 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/16401 A2

(51) International Patent Classification⁷: **C07K**

(21) International Application Number: PCT/US01/41765

(22) International Filing Date: 17 August 2001 (17.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/641,499 18 August 2000 (18.08.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **EAST CAROLINA UNIVERSITY** [US/US]; 210 Spilman Building, Greenville, NC 27858-4353 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **WENNERBERG, Anne, Elizabeth** [US/US]; 6082 Emma Cannon Road, Ayden, NC 28513 (US). **SEMER, Diane, A.** [US/US]; 2843 Drake Mallard Drive, Grimesland, NC 27837 (US).

(74) Agents: **SIBLEY, Kenneth, D.** et al.; Myers Bigel Sibley & Sajovec, P.O. Box 37428, Raleigh, NC 27526 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/16401 A2

(54) Title: MONOCLONAL ANTIBODY DS6, TUMOR-ASSOCIATED ANTIGEN CA6, AND METHODS OF USE THEREOF

(57) Abstract: The present application describes a monoclonal antibody selected from the group consisting of monoclonal antibody DS6, monoclonal antibodies that specifically bind to the antigen or epitope bound by monoclonal antibody DS6, and fragments of the foregoing that specifically bind to the antigen or epitope bound by monoclonal antibody DS6. Methods of use of such antibodies and the isolated antigen bound by such antibodies are also described.

209
293



US005416064A

United States Patent [19]

Chari et al.

[11] Patent Number: 5,416,064

[45] Date of Patent: May 16, 1995

[54] CYTOTOXIC AGENTS COMPRISING
MAYTANSINOIDS AND THEIR
THERAPEUTIC USE

[75] Inventors: Ravi J. Chari, Boston; Victor S.
Goldmacher, Newton Center; John
M. Lambert, Cambridge; Walter A.
Blattler, Brookline, all of Mass.

[73] Assignee: ImmunoGen, Inc., Cambridge, Mass.

[21] Appl. No.: 986,578

[22] Filed: Dec. 7, 1992

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 911,380, Jul. 13, 1992, Pat.
No. 5,208,020, which is a continuation of Ser. No.
426,247, Oct. 25, 1989, abandoned.

[51] Int. Cl.⁶ C07D 491/12; A61K 31/645

[52] U.S. Cl. 514/229.5; 540/462

[58] Field of Search 540/462; 514/229.5

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,896,111	7/1975	Kupchan	540/462
4,137,230	1/1979	Hashimoto	540/462
4,248,870	2/1981	Miyashita	514/229.5
4,256,746	3/1981	Miyashita	514/229.5
4,260,608	4/1981	Miyashita	514/229.5
4,263,294	4/1981	Miyashita	514/229.5
4,264,596	4/1981	Miyashita	514/229.5
4,294,757	10/1981	Asai	540/462
4,307,016	12/1981	Asai	540/462
4,308,268	12/1981	Miyashita	514/229.5
4,308,269	12/1981	Miyashita	514/229.5
4,309,428	1/1982	Miyashita	514/229.5
4,313,946	2/1982	Powell	514/229.5
4,362,663	12/1982	Kida	540/462
4,364,866	12/1982	Asai	540/462
4,418,064	11/1983	Powell	514/229.5
4,424,219	1/1984	Hashimoto	514/229.5

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0205326 12/1986 European Pat. Off. C07C 17/08
0376176 12/1989 European Pat. Off. C12P 21/08

OTHER PUBLICATIONS

Chari et al., "Immunoconjugates Containing Novel
Maytansinoids: Promising Anticancer Drugs", Cancer
Research, vol. 52, (Jan. 1, 1992), pp. 127-131.

Kupchan et al., "Structural Requirements for Antileu-
kemic Activity Among the Naturally Occurring and
Semisynthetic Maytansinoids", Journal of Medicinal
Chemistry, vol. 21, No. 1, (1978), pp. 31-37.

Kawai et al., "Chemical Modification of Ansamito-
chins. III. Synthesis and Biological Effects of 3-Acyl
Esters of Maytansinol", Chem. Pharm. Bull., vol. 32,
No. 9, (1984), pp. 3441-3451.

Primary Examiner—Howard T. Mars

Assistant Examiner—Michael B. Hydorn

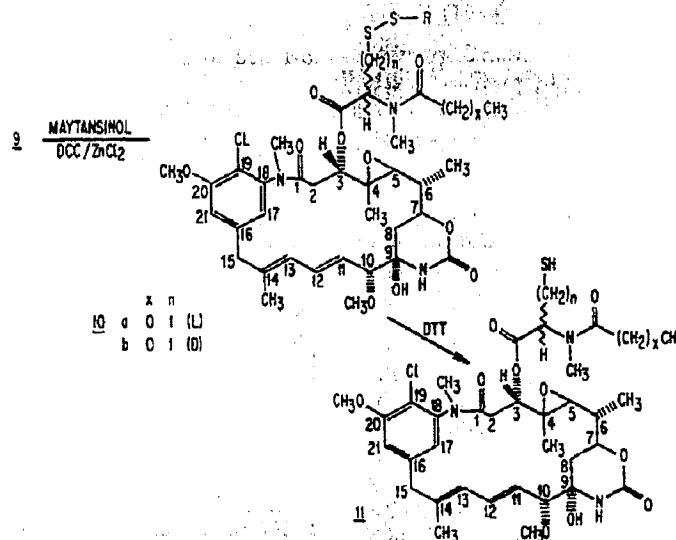
Attorney, Agent, or Firm—Sughrue, Mion, Zinn,
Macpeak & Seas

[57]

ABSTRACT

A cytotoxic agent comprising one or more maytan-
sinoids linked to a cell binding agent. A therapeutic
agent for killing selected cell populations comprising:
(a) a cytotoxic amount of one or more maytansinoids
linked to a cell binding agent, and (b) a pharmaceuti-
cally acceptable carrier, diluent or excipient. A method
for killing selected cell populations comprising contact-
ing a cell population or tissue suspected of containing
cells from said selected cell population with a cytotoxic
amount of a cytotoxic agent comprising one or more
maytansinoids linked to a cell binding agent. An N-
methyl-alanine-containing ester of maytansinol or an
analogue of maytansinol, said N-methyl-alanine-con-
taining ester comprising a linking group capable of
linking an N-methyl-alanine-containing maytansinoid
ester to a chemical moiety. N-methyl-cysteine-contain-
ing ester of maytansinol or an analogue of maytansinol.

20 Claims, 4 Drawing Sheets



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
(Apoderado)

ASUNTO Radicación 06-002.587
 Trámite 0011
 Evento 379
 Actuación 430
 Oficio 21 2063
 Folios 08

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/US2004/023340
Fecha de Presentación Internal. 21 de julio de 2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 43 a 154 como se radicó inicialmente
Reivindicaciones: Folios: 155 a 183 como se radicó inicialmente
Figuras: Folios: 211 a 244 como se radicó inicialmente
Prioridad:
 País: US
 Número 60/488.447
 Fecha: 21/07/2003

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud (folio 1): "Un conjugado citotóxico CA6 antígeno-específico y métodos para utilizar el mismo".
- La presente solicitud se refiere a conjugados citotóxicos que comprenden un agente de enlace celular y un agente citotóxico, composiciones terapéuticas

que comprenden el conjugado, métodos para utilizar los conjugados en la inhibición del crecimiento celular y el tratamiento de enfermedad.

- El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de desarrollar agentes terapéuticos anti-cancerígenos que destruyan de manera específica células cancerígenas objetivo sin dañar células y tejidos no cancerígenos circundantes.
- Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo o fragmento de enlace de epítipo del mismo que comprende por lo menos una región de determinación complementaria que tiene una secuencia de aminoácido seleccionada a partir del grupo que consta de las secuencias IDSEC NOs 1-6.
- La Clasificación Internacional de Patentes (IPC) es: CO7 H21/04, A61K 39/395.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio presenta los siguientes defectos:

- El capítulo reivindicatorio no es claro en la materia que se pretende reclamar, por ejemplo se encuentran diferentes objetos inventivos: 1) el anticuerpo, 2) un proceso para obtener un anticuerpo no necesariamente el mismo de (1), 3) un conjugado, 4) diferentes moléculas de maitansinoide sustituidas de una forma que no presenta sustento en la descripción.
- La amplitud de las reivindicaciones es una extrapolación irracional de lo desarrollado, en tanto que solo se evidencia el desarrollo del anticuerpo DS6 anti CA6 conjugado con una molécula de maitasina.
- Las reivindicaciones 15 y 23 y sus dependientes definen un anticuerpo mediante su proceso de producción y no por sus características técnicas. De igual forma, dicho proceso no se encuentra correctamente definido además de que no se encuentra ligado al anticuerpo desarrollado.
- Los conjugados presentados en las reivindicaciones 25 a 31, poseen una amplitud que no ofrece sustento en la descripción, así mismo, tampoco se definen por sus características técnicas, como la secuencia del anticuerpo, y la fórmula química del compuesto citotóxico.
- Las reivindicaciones 37 a 70 ofrecen una formulación muy amplia de los compuestos citotóxicos reclamados. Por tanto, dichas reivindicaciones no presentan sustento, definición, concisión ni claridad.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio NO cumple con el requisito de definición, claridad, concisión o sustento por la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486 y/o art. 22 Tratado PCT.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La presente solicitud no tiene unidad de invención, dado que contempla diferentes conceptos inventivos relacionados así:

- Anticuerpo Anti CA6,
- Proceso para obtener un anticuerpo no necesariamente el mismo reivindicado en el anterior grupo inventivo
- Un conjugado anticuerpo – compuesto citotóxico,
- Conjugado anticuerpo – compuestos provenientes de sustituciones de maitansina
- Los equipos que comprenden los conjugados (reivindicaciones 86 a 97) no obedecen al campo técnico determinado.

Entre ellos no existe una relación dado que las diferencias estructurales, y funcionales en los anticuerpos reclamados tienen una estrecha relación con su función, y la de los sitios activos. Por esta razón, al variar determinados procesos para la producción del anticuerpo se ocasiona que la estructura y por consiguiente la actividad de dicho anticuerpo no sea la misma. Por otro lado, los conjugados ofrecen una solución a un problema diferente al planteado para un anticuerpo solo y su función resulta diferente a la inicialmente determinada.

Por lo anterior, se puede concluir que la presente solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención.

5. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

El artículo 15 en su literal b) señala que:

No se consideran invenciones el todo o parte de los seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural.

Los anticuerpos o sus fragmentos reclamados en las reivindicaciones 1 a 10 así como los nucleótidos que los producen obedecen a material biológico que puede existir en la naturaleza; por lo que a menos que se especifique el carácter artificial de dicho anticuerpo, no se puede considerar como una invención.

Por tal razón las reivindicaciones 1 a 10 no pueden ser consideradas invenciones.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El artículo 20 de la decisión 486 establece que "no serán patentables:

d) Los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales".

- Las reivindicaciones 71 a 77 implican un método para inhibir el crecimiento de una célula que expresa CA6, que comprende poner en contacto la célula con el conjugado. Dado que dicho método puede ser realizado dentro del paciente, esta oficina es de la opinión que las reivindicaciones mencionadas se encuentran dentro de la excepción a la patentabilidad y no pueden ser consideradas patentables.
- Las reivindicaciones 81 a 85 implican un método para tratar el cáncer.

De lo anterior la(s) reivindicaciones 71 a 77 y 81 a 85 no pueden ser consideradas patentables.

7. 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: 21 de julio de 2003.

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	US 5.776.456	Therapeutic application of chimeric and radiolabeled antibodies to human b lymphocyte restricted differentiation antigen for treatment of b cell lymphoma	07/07/1998
D2	WO 0216401	Monoclonal antibody DS6, tumor associated antigen CA6, and methods of use thereof	28/02/2002
D3	US 5.416.064	Cytotoxic agents comprising maytansinoids and their therapeutic use	16/05/1995

8. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Solo cuando se haya corregido adecuadamente la solicitud y se haya orientado de forma tal que sea claro lo que quiere ser protegido, esta oficina podrá elaborar una determinación precisa del estado de la técnica y una evaluación correcta de los requisitos de patentabilidad

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 CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
19 7 SET. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2998	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202089
-------------------------------------	--