

As. 124.843

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Jc

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-135221- -00007-0000

Fecha: 2015-09-28 15:40:41 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

REF: Expediente No. **13 135.221**– solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título: **ANTICUERPOS ANTI-MESOTELINA E INMUNOCONJUGADOS.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 5265 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 26 de Mayo de 2015.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de treinta y un (31) reivindicaciones, las cuales se mantienen plenamente sustentadas en las divulgaciones del capítulo descriptivo y no exceden de ninguna manera el alcance de la invención reclamada en un principio.

Con referencia a este nuevo pliego reivindicatorio, es preciso señalar que el mismo fue modificado con la intención de dar solución oportuna a todas y cada una de las objeciones manifestadas por el señor Examinador en contra de su patentabilidad, claridad y unidad de invención. Como resultado, solicitamos sea tenido en cuenta que:

- El nuevo pliego reivindicatorio ya no hace referencia a materia exceptuada de patentabilidad toda vez que los métodos diagnósticos reclamados en las antiguas reivindicaciones 39-47 fueron completamente eliminados.

- Todas las referencias a constantes de afinidad, epítopes de unión y ácidos nucleicos, catalogadas por su Despacho como “resultados a alcanzar”, fueron retiradas de este nuevo pliego reivindicatorio.
- La redacción de las reivindicaciones dirigidas a anticuerpos fue corregida especificando (i) cada uno de los 3 CDRs de la cadena pesada y los 3 CDRs de la cadena ligera (nueva reivindicación 1); e (ii) indicando las secuencias correspondientes a las cadenas pesada y ligera del mismo (reivindicación 14), acatando por tanto las sugerencias del señor Examinador a este respecto.
- La expresión “*L es unión*” fue reemplazada por la expresión “***L es un grupo de unión***”, la cual resulta más pertinente de acuerdo al lenguaje habitualmente empleado por el versado en la materia y por el campo técnico en general.
- La materia relacionada con los grupos inventivos II a VI fue retirada en su totalidad de este nuevo pliego reivindicatorio, el cual se encuentra ahora dirigido a un **único concepto técnico inventivo** relacionado con el **Grupo I** denotado por el señor Examinador.

Considerando entonces dichos cambios, concluimos que la presente divulgación cumple satisfactoriamente con los requisitos de claridad y unidad de invención dado que la misma ya no hace referencia a materia no patentable, resultados a alcanzar, lenguaje impreciso o poco claro, y más aún, excluye todos los posibles grupos inventivos adicionales al Grupo I mencionado anteriormente.

En complemento de lo anterior, llamamos la atención sobre el hecho de que la expresión “*agente citotóxico*” sí se encuentra pertinentemente sustentada por las divulgaciones del capítulo descriptivo, tal y como enseña el siguiente fragmento:

“El término “agente citotóxico” como se utiliza en la presente se refiere a una sustancia que inhibe o previene la función celular y/o provoca la muerte o destrucción celular. Los agentes citotóxicos incluyen, a título ilustrativo, isótopos radioactivos (por ejemplo, At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 e isótopos radioactivos de Lu), agentes quimioterapéuticos o fármacos (por ejemplo, metotrexato, adriamicina, alcaloides de la vinca, (vincristina, vinblastina, etoposido), doxorubicina, melfalan, mitomicina C,

clorambucilo, daunorubicin u otros agentes intercalantes) agentes inhibidores de crecimiento; enzimas y fragmentos de los mismos como enzimas nucleolíticas, antibióticos y toxinas, como toxinas de molécula pequeña o toxinas enzimáticamente activas de origen bacterial, fungicida, vegetal o animal, con inclusión de fragmentos y/o variantes de los mismos, y varios agentes antitumor y anticancerígenos descriptos a continuación."

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

De acuerdo con este fragmento, concluimos que la expresión "agente citotóxico" sí se encuentra debidamente descrita a lo largo del capítulo descriptivo de la presente solicitud –documento que divulga a su vez una serie de compuestos ejemplares relacionados con modalidades específicas de la presente invención–, razón por la que consideramos que el uso de dicha expresión es completamente apropiado.

Asimismo, afirmamos que la expresión "agente citotóxico" representa una justa generalización de las posibles modalidades de la presente invención, sobre todo en vista de los ejemplos presentados en el capítulo descriptivo, razón por la que solicitamos respetuosamente sea retirada la respectiva objeción.

Por otra parte, encontramos que el señor Examinador considera que los inmunoconjugados reclamados a lo largo del pliego reivindicatorio carecen del debido sustento en la descripción, apreciación con la cual nos encontramos en total desacuerdo.

En este sentido, es nuestra intención señalar que similar al caso de la expresión "agente citotóxico", la descripción proporciona una divulgación completa y detallada de las generalidades y alcance de los inmunoconjugados de acuerdo con la presente invención, lo cual se aprecia en la sección "**Inmunoconjugados**" de dicho documento, la cual citamos a continuación:

"Inmunoconjugados

La invención asimismo proporciona inmunoconjugados que comprenden un anticuerpo anti-mesotelina conjugado en la presente con uno o más agentes citotóxicos, como agentes quimioterapéuticos o fármacos, agentes inhibidores de crecimiento, toxinas (por ejemplo, toxinas de proteínas, toxinas activas

enzimáticamente de origen bacterial, fúngico, vegetal o animal, o fragmentos del mismo), o isótopos radioactivos.

En una realización, un inmunoconjugado es un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés) en el que un anticuerpo se conjuga con uno o más fármacos, con inclusión, a título ilustrativo, de un maitansinoide (véanse las Patentes de los Estados Unidos N.º 5.208.020, 5.416.064 y la Patente Europea EP 0 425 235 B1); una auristina, como porciones de fármaco de monometilauristatina DE y DF (MMAE y MMAF) (véanse las Patentes de los Estados Unidos N.º 5.635.483 y 5.780.588, y 7.498.298); una dolastatina; una caliqueamicina o derivado de los mismos (véanse las Patentes de los Estados Unidos N.º 5.712.374, 5.714.586, 5.739.116, 5.767.285, 5.770.701, 5.770.710, 5.773.001, y 5.877.296; Hinman et al., Cancer Res. 53:3336–3342 (1993); y Lode et al., Cancer Res. 58:2925–2928 (1998)); una antraciclina, como daunomicina o doxorubicina (véase Kratz et al., Current Med. Chem. 13:477–523 (2006); Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16:358–362 (2006); Torgov et al., Bioconj. Chem. 16:717–721 (2005); Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829–834 (2000); Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12:1529–1532 (2002); King et al., J. Med. Chem. 45:4336–4343 (2002); y Patente de los Estados Unidos N.º 6.630.579); metotrexato; vindesina; un taxano, como docetaxel, paclitaxel, larotaxel, tesetaxel, y ortataxel; un tricoteceno; y CC1065. (...)”

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

Adicionalmente, es de notar que la divulgación de la presente invención no se limita meramente a enumerar ejemplos teóricos, sino que la misma describe la realización de una serie de ejemplos experimentales puntuales, hecho que solicitamos sea reconocido a la luz del siguiente fragmento:

“Producción de Conjugados de Fármacos-Anticuerpo Anti-Mesotelina

Los conjugados de anticuerpo anti-mesotelina-fármaco (ADCs) se produjeron mediante la conjugación de h7D9.v3 y h22A10.v83 a la porción de enlace del fármaco MC-vc-PAB-MMAE, que se mostró con anterioridad en la Sección II.D. A los fines de la conveniencia, también se hace referencia a la porción de enlace del fármaco MC-vc-PAB-MMAE en estos Ejemplos y en las Figuras como “vcMMAE” o “VCE.” (Por ejemplo, se hace referencia a h7D9.v3-MC-vc-PAB-MMAE en estos Ejemplos y en las Figuras como h7D9.v3-vcMMAE o h7D9.v3-VCE.). En forma previa a la conjugación, los anticuerpos se redujeron parcialmente con TCEP mediante la utilización de métodos estándar de acuerdo con la metodología que se describe en WO 2004/010957 A2. Los anticuerpo parcialmente reducidos se conjugaron a la porción de enlace del fármaco mediante la utilización de métodos estándar de acuerdo con la metodología que se describe en Doronina et

al. (2003) Nat. Biotechnol. 21:778-784 y Estados Unidos 2005/0238649 A1. En resumen, los anticuerpos parcialmente reducidos se combinaron con la porción de enlace del anticuerpo para permitir la conjugación de la porción de los residuos de cisteína. Las reacciones de conjugación se neutralizaron, y los ADCs se purificaron. Se determinó la carga del fármaco (cantidad promedio de porciones de fármaco por anticuerpo) para cada ADC y fue entre 3,33 y 4,0 en todos los casos.”

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

En conexión con lo anterior, solicitamos al señor Examinador centrar su atención en las **Figuras 26 a 29** y en los **Ejemplos L a P** –correspondientes a inmunokonjugados sintetizados de acuerdo con la presente invención–, los cuales demuestran de manera definitiva que el capítulo descriptivo de la presente solicitud proporciona una divulgación amplia y completa del objeto de la invención, ilustrando modalidades ejemplares de la misma.

A este respecto, vale la pena aclarar que los ejemplos y modalidades específicas incluidas a lo largo del capítulo descriptivo no buscan en ningún momento limitar el alcance de la invención, sino ejemplificar e ilustrar la ejecución de la presente invención, razón por la que concluimos que la objeción del señor Examinador carece de todo fundamento.

De este modo, concluimos que las objetadas reivindicaciones 34 a 38 (nuevas reivindicaciones 16 a 24) son completamente válidas dadas las divulgaciones del capítulo descriptivo y establecen una justa generalización del objeto de la presente invención; hecho que solicitamos sea reconocido mediante el retiro de la respectiva objeción.

Así las cosas, considerando el conjunto de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones precedentes, asumimos demostrado que:

- (i) existe total concisión entre la materia reivindicada y las enseñanzas del capítulo descriptivo, las cuales sustentan de manera apropiada y suficiente cada una de estas nuevas reivindicaciones; y

- (ii) el actual pliego reivindicatorio constituye una divulgación clara, concisa y válida de la presente invención;

razón por la que solicitamos sean retiradas todas y cada una de las objeciones que cuestionan la claridad de la presente divulgación.

De igual manera, insistimos en que las modificaciones arriba comentadas dan solución al inconveniente de unidad de invención pues restringen el alcance del nuevo pliego reivindicatorio a sólo uno de los grupos inventivos señalados por el señor Examinador (**Grupo I**); hecho que solicitamos sea reconocido en esta instancia mediante el retiro de tal objeción.

Nivel inventivo

Como sustento a las objeciones en contra del nivel inventivo de la presente invención, el señor Examinador acude a las enseñanzas del estado de la técnica conformado por los siguientes documentos:

Tabla 1. Arte previo relacionado con la presente solicitud.

Documento		Título
D1	Clinical cancer research, the American association for cancer research, us, vol. 11, no. 16	<i>"A novel human monoclonal antibody that binds with high affinity to mesothelin-expressing cells and kills them by antibodydependent cell-mediated cytotoxicity"</i>
D2	The American association for cancer research, us, vol. 11, no. 16	<i>"New monoclonal antibodies to mesothelin useful for immunohistochemistry, fluorescence-activated cell sorting, Western blotting, and ELISA"</i>
D3	Cancer immunity, academy of cancer immunology, ch, vol. 7	<i>"Preclinical evaluation of MORAb-009, a chimeric antibody targeting tumor-associated mesothelin"</i>
D4	WO2009045957	<i>"Human antibodies that bind mesothelin, and uses thereof"</i>
D5	Bioconjugate Chem. 2010, 21, 5–13	<i>"Antibody-Drug Conjugates: Linking Cytotoxic Payloads to Monoclonal Antibodies"</i>

Partiendo de las divulgaciones de los documentos D1 + D2; y D1 + D3, afirma el señor Examinador que el anticuerpo de la reivindicación 8 (nueva reivindicación 14) carecen de nivel inventivo pues su desarrollo habría sido posible sin necesidad de implicar alguna actividad inventiva.

Adicional a ello, concluye que las enseñanzas de los documentos D4 + D5 desvirtúan la patentabilidad del inmunoconjugado de la reivindicación 28 (nueva reivindicación 16) pues ponen a disposición del versado en la materia toda la información necesaria para que este dé lugar al objeto reivindicado de manera obvia.

En contraste con tales objeciones, nos permitimos expresar que las anterioridades citadas carecen de información suficiente que sugiera o motive el desarrollo puntual de la presente invención, y más aún carecen de instrucciones relacionadas con la manera en la que el versado en la materia podría alcanzar la caracterización puntual que da lugar a la materia reivindicada sin aplicar su propia habilidad inventiva.

Por esta razón, procedemos a analizar de manera crítica el examen de patentabilidad llevado a cabo por el señor Examinador, destacando las razones por las cuales la presente invención se mantiene completamente inventiva a pesar de las enseñanzas del citado estado de la técnica.

En primera instancia, llamamos la atención sobre el hecho de que los documentos D1, D2 y D3 dan a conocer **anticuerpos distintos** a los aquí reivindicados que no presentan ni la más mínima semejanza estructural con los mismos, razón por la que es evidente que los mismos no constituyen ninguna aproximación al objeto de la presente invención.

En este sentido, solicitamos sea reconocido que dichas anterioridades, a pesar de divulgar anticuerpos útiles en la inhibición de mesotelina, fallan completamente en anticipar o sugerir cada una de las seis secuencias reivindicadas y/o las secuencias que dan lugar a las cadenas pesada y ligera de la presente invención, por lo cual no representan sustento suficiente capaz de desvirtuar su patentabilidad.

De la mano con lo anterior, consideramos que el hecho de que el estado de la técnica divulgue anticuerpos anti-mesotelina no desvirtúa la patentabilidad del anticuerpo de la presente invención puesto que, gracias a las diferencias estructurales existentes entre ellos, esta última representa una **alternativa terapéutica valiosa y válida** en el contexto del campo técnico.

Justamente, es preciso tener en cuenta que el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas enfocadas en el tratamiento del cáncer –una de las aplicaciones más valiosas de la presente invención– constituye un campo de desafío permanente para los profesionales dedicados a la investigación y desarrollo farmacéutico; razón por la que consideramos necesario reconocer el **aporte** que representa la presente invención en este contexto técnico.

A este respecto consideramos pertinente mencionar que aunque la presente invención alcance un efecto técnico determinado mediante un mecanismo de acción ya conocido, es decir mediante la inhibición de la actividad de mesotelina, esta es completamente patentable pues los anticuerpos reivindicados son **estructuralmente diferentes** a aquellos conocidos en el estado de la técnica y por tanto, representan una **alternativa terapéutica** válida y de utilidad en el campo técnico.

En este orden de ideas, insistimos en que la presente invención da a conocer anticuerpos anti-mesotelina estructuralmente diferentes y alternativos a los divulgados en los documentos D1, D2 y D3 del estado de la técnica, en base a lo cual concluimos que dichas anterioridades no contienen ninguna motivación que incite al versado en la materia a alcanzar la presente invención.

En conexión con este hecho, llamamos la atención sobre el hecho de que la **caracterización estructural** de los anticuerpos aquí reivindicados es el atributo que define la naturaleza y función biológica que los mismos ejecutan y por tanto, consideramos que la patentabilidad de la presente invención debería juzgarse precisamente a partir de las secuencias que dan origen a dicha caracterización, y no en torno a la actividad o efectos técnicos logrados.

Dicho de otro modo, es evidente que las secuencias de aminoácidos que dan origen a la presente invención son las que permiten que esta sea, además de novedosa, inventiva; razón por la que solicitamos la patentabilidad de la presente invención sea determinada en función de su **caracterización estructural** en lugar de su aplicación terapéutica, contrario a la posición actualmente adoptada por el señor Examinador.

En consecuencia, dado que el estado de la técnica carece de divulgaciones que anticipen la **caracterización estructural** que da lugar a la presente invención, y más aún falla en sugerir al versado en la materia el desarrollo de la misma, solicitamos sea reconocido que los citados documentos D1, D2 y D3 no representan soporte documental suficiente a la objeción del señor Examinador, la cual solicitamos igualmente sea retirada.

Pese a la circunstancia anteriormente expuesta, afirma el señor Examinador que la persona versada en la materia puede aplicar las técnicas y métodos descritos en dichos documentos D1, D2 y D3 para desarrollar una serie de secuencias aminoacídicas distintas y de este modo, alcanzar la presente invención de manera obvia.

En nuestro concepto, este enfoque evidencia una visión sumamente subjetiva de la patentabilidad de la presente invención pues, aun cuando el estado de la técnica falla completamente en sugerir el desarrollo de la presente invención, el señor Examinador supone que las habilidades del versado en la materia son suficientes para alcanzar el objeto reivindicado sin mayor esfuerzo.

De acuerdo con lo anterior, encontramos que el señor Examinador infiere que para un versado en la materia resulta completamente sencillo concebir a partir de sus conocimientos y prácticas habituales, cualquier cantidad de secuencias para dar origen a un anticuerpo y que este mantenga o logre una actividad farmacológica determinada.

Frente a tal apreciación consideramos pertinente comentar que aunque cualquier persona versada en la materia es en efecto capaz de dar origen a secuencias de aminoácidos al azar y combinarlas de alguna manera para constituir un anticuerpo, resulta imposible afirmar que el anticuerpo aquí reivindicado podría haberse alcanzado de manera obvia sin proporcionar un argumento debidamente sustentado que indique la manera en que se hubiese conseguido puntualmente un anticuerpo con las secuencias SEQ ID NO: 4 y 8 acá reivindicadas.

Con base en lo anterior, afirmamos que la patentabilidad de la presente invención ha sido juzgada tras un análisis en retrospectiva que se limita a atribuirle obviedad a cada una de las secuencias de aminoácidos que la conforman en vista de la solución ya proporcionada por la misma, en lugar de contar con instrucciones o sugerencias precisas provenientes del estado de la técnica, el cual nada tiene que ver con la caracterización esencial de la presente invención.

Por tanto, concluimos que la objeción del señor Examinador no cuenta con los fundamentos técnicos necesarios para desvirtuar la patentabilidad de la presente invención, pues la misma se deriva de un análisis en retrospectiva y no de la aplicación del método problema-solución descrito a continuación:

*“Si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que **indicaría** (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, **cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema**, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva, **la Invención se considera obvia.**”*

Adaptado del Instructivo de Examen de Solicitudes de
Patentes de Invención y Modelo de Utilidad
Numeral 2.13.5.1

En vista de lo anterior, solicitamos sea reconocido que los documentos D1, D2 y D3, al divulgar anticuerpos estructuralmente diferentes al reivindicado, no proporcionan ningún tipo de información útil para que la persona normalmente versada en la materia sea capaz de alcanzar de manera exacta y precisa los anticuerpos de la presente invención, sin hacer uso de su capacidad inventiva.

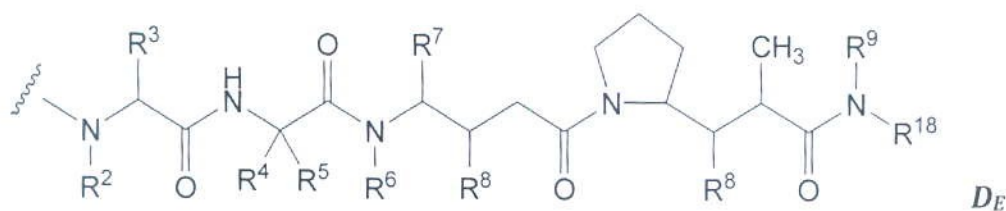
Asimismo, en ausencia de tal indicación o instrucción proveniente de los citados documentos D1, D2 y D3 respecto a **cómo** desarrollar un anticuerpo conformado por secuencias de aminoácidos específicas que permitan alcanzar la materia aquí reivindicada, concluimos que la presente invención no es obvia en vista de las anterioridades mencionadas.

Partiendo entonces de que dichos documentos D1, D2 y D3 carecen explícitamente de información que indique al versado en la materia la manera en la que este puede desarrollar la presente invención, solicitamos sea reconocido que los mismos fallan completamente en desvirtuar la novedad y nivel inventivo de la misma.

Aclarado lo anterior, es nuestra intención agregar que los inmunoconjugados de la presente invención cuentan igualmente con la debida altura inventiva, pues su desarrollo no se ve guiado por las enseñanzas de los documentos D4 y/o D5, los cuales fallan abiertamente en sugerir la siguiente caracterización:

“Un inmunoconjugado que tiene la fórmula $Ab-(L-D)_p$, en donde:

- (a) Ab es el anticuerpo de la reivindicación 1; o*
- (b) L es un grupo de unión; o*
- (c) D es un fármaco de fórmula D_E*



y en donde R^2 y R^6 son cada uno metilo, R^3 y R^4 son cada uno isopropilo, R^5 es H, R^7 es sec-butilo, cada R^8 se selecciona independientemente de CH_3 , $O-CH_3$, OH , y H; R^9 es H; y R^{18} es $-C(R^8)_2-C(R^8)_2$ -arilo; y

(d) p varía desde 1-8."

Adaptado del nuevo pliego reivindicatorio, reivindicación 16

Más en detalle, afirmamos que los documentos D4 y D5 carecen de información relacionada con:

- El **anticuerpo** de la reivindicación 1, el cual hemos demostrado previamente es completamente meritorio del privilegio de patente; y
- La inclusión de una **molécula de estructura D_E** considerando todas y cada una de sus restricciones estructurales;

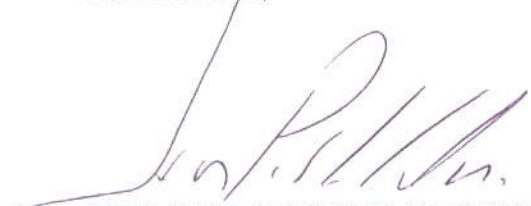
razón por la que es evidente que los mismos fallan en poner a disposición del versado en la materia la información suficiente y necesaria para que este pueda alcanzar la presente invención de manera obvia, o en todo caso sin acudir a la aplicación de su propia habilidad inventiva.

A la luz de lo anterior, insistimos en que el estado de la técnica citado por el señor Examinador como sustento a la objeción que cuestiona la patentabilidad de los inmunoconjugados aquí reivindicados, es decir los documentos D4 y D5, carece de instrucciones precisas que anticipen el objeto de la presente invención, razón por la que solicitamos de manera respetuosa se dé lugar al retiro de tal objeción.

En definitiva, solicitamos sea reconocido que ninguno de los documentos D1, D2, D3, D4 y D5 citados por su Despacho representa estado de la técnica realmente relevante para el estudio de patentabilidad de la presente invención, la cual cumple de manera satisfactoria con los requisitos de novedad y nivel inventivo a pesar de las divulgaciones de los mismos.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

124843

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

14



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0088560

Bogotá D.C., Agosto 11 de 2015 - 16:49:26

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	715487872	11/08/2015	20.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	32.000.00
			\$32.000.00

SON: **TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-135221- -00007-0000

Fecha 2015-09-28 15:40:41 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTE IYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 523 RESPUESTA Folios 19

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 11 de 2015 - 16:49:36

1248A3

15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 008257

Bogotá D.C., Enero 21 de 2015 - 17:17:11

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	7820	21/01/2015		82.379.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
20 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	640.000.00
			\$640.000.00

SON: **SEISCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-135221- -00007-0000

Fecha: 2015-09-28 15:40:41 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act: 523 RESPUESTA Folios: 19

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 21 de 2015 - 17:17:37

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une a mesotelina, en donde el anticuerpo comprende (i) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20, (ii) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21, (iii) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22, (iv) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17, (v) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18, y (vi) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19.

2. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es un anticuerpo monoclonal.

3. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es un anticuerpo humano, humanizado, o quimérico.

4. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es un fragmento de anticuerpo que se une a mesotelina.

5. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde mesotelina es mesotelina humana de SEQ ID NO:43.

6. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo se une a un epítoto de SEQ ID NO:43, en donde el epítoto comprende E153 y D174 de acuerdo con la numeración de la SEQ ID NO:43, y que opcionalmente tiene una o más de las siguientes características:

- (a) no presenta unión reducida a forma glicosilada de mesotelina en comparación con formas no-glicosiladas de mesotelina;
- (b) no bloquea la unión de mesotelina a Mucina 16 (MUC16); y/o
- (c) se une mesotelina con una afinidad menor que o igual a 5 nM.

7. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el anticuerpo no bloquea la unión de mesotelina a MUC16.

8. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el anticuerpo no bloquea la unión de formas glicosiladas de mesotelina a MUC16 en comparación con formas no-glicosiladas de mesotelina.

9. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el anticuerpo no presenta unión reducida a forma glicosilada de mesotelina en comparación con formas no-glicosiladas de mesotelina.

10. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia marco FR2 de SEQ ID NO:25 y una secuencia FR3 de SEQ ID NO:27.

11. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende

(a) una secuencia VH que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8; o

(b) una secuencia VL que tiene al menos 95% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4; o

(c) una secuencia VH como en (a) y una secuencia VL como en (b).

12. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:8.

13. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una secuencia VL de SEQ ID NO:4.

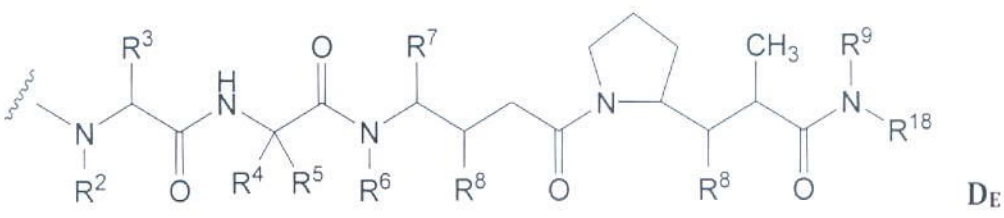
14. Un anticuerpo que comprende una secuencia VH de SEQ ID NO:8 y una secuencia VL de SEQ ID NO:4.

15. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es un anticuerpo IgG1, IgG2a o IgG2b.

16. Un inmunoconjugado que tiene la fórmula Ab-(L-D)_p, en donde:

(a) Ab es el anticuerpo de la reivindicación 1; o

- (b) L es un grupo de unión; o
- (c) D es un fármaco de fórmula D_E



y en donde R² y R⁶ son cada uno metilo, R³ y R⁴ son cada uno isopropilo, R⁵ es H, R⁷ es sec-butilo, cada R⁸ se selecciona independientemente de CH₃, O-CH₃, OH, y H; R⁹ es H; y R¹⁸ es -C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-arilo; y

- (d) p varía desde 1-8.

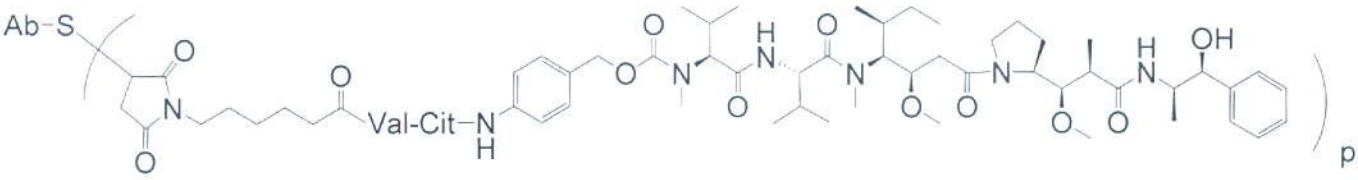
17. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el fármaco es auristatina.

18. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el fármaco es monometil auristatina E (MMAE).

19. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el grupo de unión es rompible por una proteasa.

20. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el grupo de unión comprende un dipéptido val-cit.

21. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque tiene la fórmula:



en donde S es un átomo de azufre.

22. El immunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 21, en donde p varía desde 2-5.

23. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado porque comprende el anticuerpo de la reivindicación 6.

24. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado porque comprende el anticuerpo de la reivindicación 14.

25. Una formulación farmacéutica que comprende el inmunoconjugado de la reivindicación 16 y un portador farmacéuticamente aceptable.

26. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizada porque comprende además un agente terapéutico adicional.

27. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el agente terapéutico adicional es gemcitabina.

28. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el agente terapéutico adicional es un anticuerpo anti-MUC16 conjugado a un agente citotóxico.

29. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 conjugado a una etiqueta.

30. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la etiqueta es un emisor de positrones.

31. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el emisor de positrones es ^{89}Zr .