

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-034904- -00005-0000

Fecha: 2010-12-24 11:53:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 13

Re: PI.-GENENTECH, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS E INMUNOCONJUGADOS Y SUS USOS".-Clase C07K 16/30.-Expediente número 09-034.904.-

1. Me refiero a mi memorial de 27 de Agosto de 2009.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **618** de 19 de Julio de 2010, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Por otro lado, atentamente me permito anexar:
 - (a) Recibo número 10-94.876, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.
 - (b) Copia del memorial presentado a ese Despacho el 27 de Agosto de 2009, pagando la tasa correspondiente a las reivindicaciones adicionales del capítulo reivindicatorio modificado con mi memorial de 29 de Mayo de 2009. Dicho pago aplica para las reivindicaciones 16 a 21, 30, 33 a 48, 52 a 54 y 56 a 57; y
 - (c) Copia del capítulo reivindicatorio que debe tenerse en cuenta para estudio compuesto por **43** reivindicaciones.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 94,f
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-034904- -00005-0000
Fecha: 2010-12-24 11:53:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 13

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383647165	08/11/2010	21,276,700.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	470,000.00
	TOTAL :	\$ 470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 09-034904- -00003-0000

Fecha: 2009-08-27 16:19:02 Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 444 RESPUESTAREQUE

Folios: 11

jllorreda@lloredatacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GENENTECH, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANTICUERPOS E INMUNOCONJUGADOS Y SUS USOS".-Clase C07K 16/30.-Expediente número 09-034.904.-

1. Me refiero al Oficio No. **8474** dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 24 de Julio de 2009.

2. En respuesta a su comunicación arriba referida y estando dentro del término establecido para ello, atentamente me permito allegar el recibo de pago de la tasa establecida para las reivindicaciones adicionales de la solicitud arriba mencionada.

Me permito aclarar que dicho pago corresponde a las reivindicaciones 16 a 43, las cuales deberán ser estudiadas junto con la presente solicitud.

3. Anexo me permito presentar:

(a) Recibo número 09-62.414, que acredita el pago de la tasa mencionada; y

(b) Copia del capítulo reivindicatorio que debe tenerse en cuenta para estudio compuesto por 43 reivindicaciones.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 62,414

FECHA : AGOSTO 24 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463580	24/08/2009	17,351,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	700,000.00
TOTAL :		\$ 700,000.00

SON: SETECIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

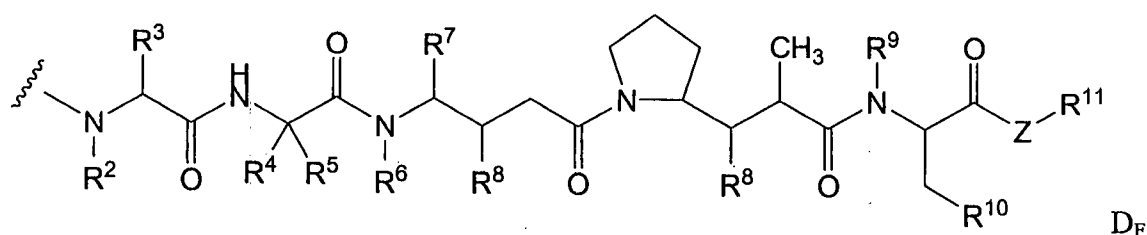
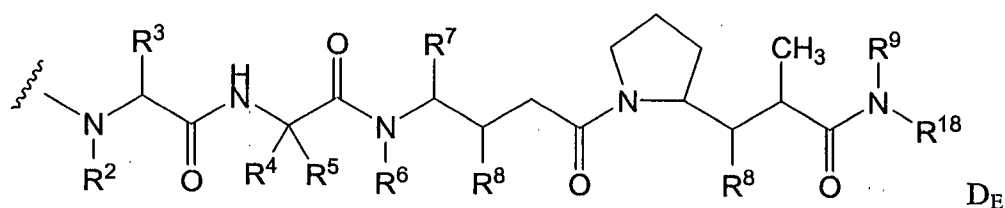
LAS REIVINDICACIONES SON:

1. Un anticuerpo humanizado monoclonal que se une a STEAP-1, donde el anticuerpo comprende una cadena pesada (HC) que comprende:
 - (1) una HVR-H1 que contiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:14;
 - (2) una HVR-H2 que contiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:15;
 - (3) una HVR-H3 que contiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:16; y
 - (4) una HC-FR1 que contiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:25.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1 que comprende además, al menos una, dos o tres regiones de estructuras (FRs) HC seleccionadas de:
 - (1) una HC-FR2 que contiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:22, 75, o 76;
 - (2) una HC-FR3 que contiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:23, 78, o 79; y
 - (3) una HC-FR4 que contiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:24.
3. El anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende además una cadena ligera (LC) que comprende:
 - (1) una HVR-L1 que contiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:11;
 - (2) una HVR-L2 que contiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:12; y
 - (3) una HVR-L3 que contiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:13.
4. El anticuerpo de la reivindicación 3, que comprende una cadena ligera (LC) de SEC ID NO:6.
5. El anticuerpo de la reivindicación 1, donde la HC comprende la SEC ID NO:10.

6. El anticuerpo de la reivindicación 4, donde la HC comprende la SEC ID NO:10.
7. El anticuerpo de la reivindicación 1, donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo seleccionado entre el fragmento Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, o (Fab')₂.
8. Un método de detección de la presencia de STEAP-1 en una muestra biológica, el método comprende contactar la muestra biológica con un anticuerpo de la reivindicación 1 en condiciones que faciliten la unión del anticuerpo a STEAP-1, y detectar si un complejo está formado entre el anticuerpo y STEAP-1.
9. El método de la reivindicación 8, donde la muestra biológica se obtiene de un paciente que se cree que padece un trastorno proliferativo de células de próstata, pulmón, colon, vejiga, ovario o sarcoma de Ewing.
10. Un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo de la reivindicación 1 que se une covalentemente a un agente citotóxico.
11. El inmunoconjugado de la reivindicación 10, donde el agente citotóxico se selecciona a partir de una toxina, un agente quimioterapéutico, una fracción de fármaco, un antibiótico, un isótopo radioactivo y una enzima nucleolítica.
12. Un inmunoconjugado de la reivindicación 11, donde el inmunoconjugado tiene la fórmula Ab-(L-D)_p, y donde:
 - (a) Ab es el anticuerpo de la reivindicación 1 o la reivindicación 3;
 - (b) L es un enlazador;
 - (c) D es una fracción de fármaco.
13. El inmunoconjugado de la reivindicación 12, en el que L se selecciona a partir de 6-maleimidocaproilo (MC), maleimidopropanoilo (MP), valina-citrulina (val-cit), alanina-fenilalanina (ala-phe), p-aminobenciloxycarbonil (PAB), N-Succinimidil

4-(2-piridiltio) pentanoato (SPP), N-Succinimidil 4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1 carboxilato (SMCC), N-Succinimidil (4-yodo-acetil) aminobenzoato (SIAB), y 6-maleimidocaproilo-valina-citrulina-p-aminobenciloxycarbonil (MC-vc-PAB).

14. El immunoconjugado de la reivindicación 12, en el que D se selecciona a partir de una auristatina y una dolastatina.
15. El immunoconjugado de la reivindicación 14, en el que D es una fracción de fármaco de la fórmula D_E o D_F:



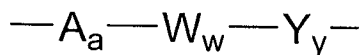
y donde R² y R⁶ son, cada uno, metilo; R³ y R⁴ son cada uno isopropilo; R⁷ es sec butilo, cada R⁸ se selecciona independientemente entre CH₃, O-CH₃, OH, y H; R⁹ es H; R¹⁰ es arilo; Z es -O- o -NH-; R¹¹ es H, C₁-C₈ alquilo o - (CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃; y R¹⁸ es -C(R⁸)₂-C(R⁸)₂-arilo; y (d) p oscila entre aproximadamente 1 y 8.

16. El immunoconjugado de la reivindicación 12, con actividad de destrucción celular in vitro o in vivo 36.
17. El immunoconjugado de la reivindicación 12 donde el immunoconjugado tiene la fórmula Ab-(L-MMAE)_p, donde L es un enlazador y p oscila entre 2 y 5.

18. El inmunoconjugado de la reivindicación 17, donde L comprende val-cit.
19. El inmunoconjugado de la reivindicación 17, donde L comprende MC.
20. El inmunoconjugado de la reivindicación 17, donde L comprende PAB.
21. El inmunoconjugado de la reivindicación 17, donde L comprende MC-vc-PAB.
22. Una composición farmacéutica que contiene el inmunoconjugado de la reivindicación 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
23. Un anticuerpo diseñado con cisteína que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1 o reivindicación 3 donde uno o más residuos de aminoácidos son sustituidos con uno o más aminoácidos de cisteína libre con un valor de reactividad del tiol que oscila entre 0,6 y 1,0.
24. El anticuerpo diseñado con cisteína de la reivindicación 23, en el que uno o más residuos de aminoácidos de cisteína libre se encuentran en una cadena ligera.
25. El anticuerpo diseñado con cisteína de la reivindicación 23, en el que uno o más residuos de aminoácidos de cisteína libre se encuentran en una cadena pesada.
26. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo diseñado con cisteína de la reivindicación 23, que se une covalentemente a un agente citotóxico.
27. El inmunoconjugado de la reivindicación 26, donde el agente citotóxico se selecciona a partir de una toxina, un agente quimioterapéutico, una fracción de fármaco, un antibiótico, un isótopo radioactivo y una enzima nucleolítica.

28. El anticuerpo diseñado con cisteína de la reivindicación 23, donde el anticuerpo se une covalentemente a una marca de captura, una marca de detección o un soporte sólido.
29. Un conjugado de anticuerpo con fármacos que comprende el anticuerpo diseñado con cisteína de la reivindicación 23, donde el anticuerpo se une covalentemente a una fracción del fármaco auristatina o maitansinoide.
30. El conjugado de anticuerpo con fármacos que comprende el anticuerpo diseñado con cisteína de la reivindicación 23 (Ab), y una fracción del fármaco auristatina o maitansinoide (D), en la que el anticuerpo diseñado con cisteína se une por medio de uno o más aminoácidos de cisteína libre a través de una porción de enlazador (L) a D, el compuesto que posee Fórmula I:

$$\text{Ab}-(\text{L}-\text{D})_p$$
 donde p es 1, 2, 3, o 4.
31. El compuesto de conjugado de anticuerpo con fármacos de la reivindicación 30, donde p es 2.
32. El compuesto de conjugado de anticuerpo con fármacos de la reivindicación 30, donde L tiene la fórmula:



donde:

A es una unidad de extensión unida covalentemente a un tiol de cisteína del anticuerpo diseñado con cisteína (Ab),

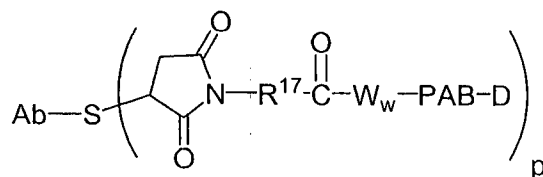
a es 0 ó 1,

cada W es independientemente una unidad de aminoácidos,

w es un número entero que oscila entre 0 y 12,

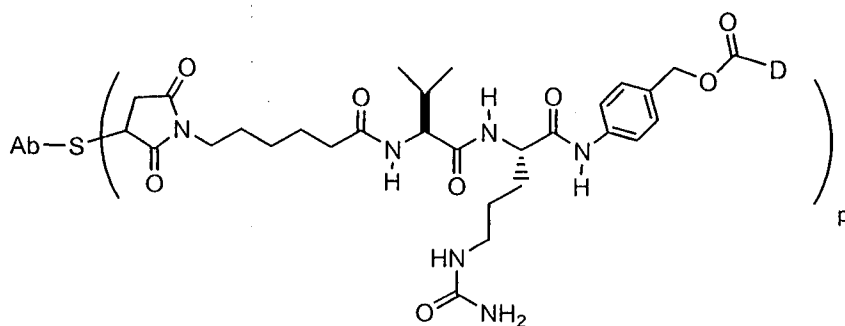
Y es una unidad espaciadora unida covalentemente a una fracción de fármaco y y es 0, 1 ó 2.

33. El compuesto de conjugado de anticuerpo con fármacos de la reivindicación 32 que tiene la fórmula:

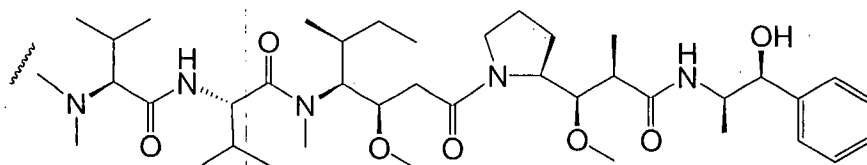


donde PAB es un para-aminobenzilcarbamoil y ^{17}R es un radical divalente seleccionado de $(\text{CH}_2)_r$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ carbociclilo, $\text{O}-(\text{CH}_2)_r$, arileno, $(\text{CH}_2)_r\text{-arileno}$, $\text{-arileno}-(\text{CH}_2)_r$, $(\text{CH}_2)_r\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{ carbociclilo)}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8\text{ carbociclilo})-(\text{CH}_2)_r$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ heterociclilo, $(\text{CH}_2)_r\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{ heterociclilo)}$, $\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{ heterociclilo)}-(\text{CH}_2)_r$, $\text{-(CH}_2)_r\text{C(O)NR}^b(\text{CH}_2)_r$, $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_r$, $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_r\text{-CH}_2$, $\text{-(CH}_2)_r\text{C(O)NR}^b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_r$, $\text{-(CH}_2)_r\text{C(O)NR}^b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_r\text{-CH}_2$, $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_r\text{C(O)NR}^b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_r$, $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_r\text{C(O)NR}^b(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_r\text{-CH}_2$ y $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_r\text{C(O)NR}^b(\text{CH}_2)_r$; donde R^b es H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, fenilo o bencilo y r es independientemente un número entero que oscila entre 1 y 10.

34. El compuesto de conjugado de anticuerpo con fármacos de la reivindicación 32, donde W_w es valina-citrulina.
35. El compuesto de conjugado de anticuerpo con fármacos de la reivindicación 32, donde ^{17}R es $(\text{CH}_2)_5$ o $(\text{CH}_2)_2$.
36. El compuesto de conjugado de anticuerpo con fármacos de la reivindicación 32 que tiene la fórmula:

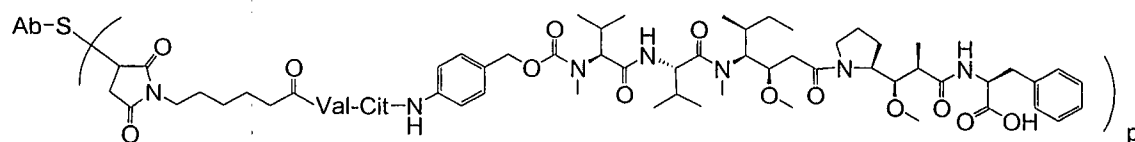


37. El compuesto de conjugado de anticuerpo con fármacos de la reivindicación 30, donde D es MMAE, con la estructura:

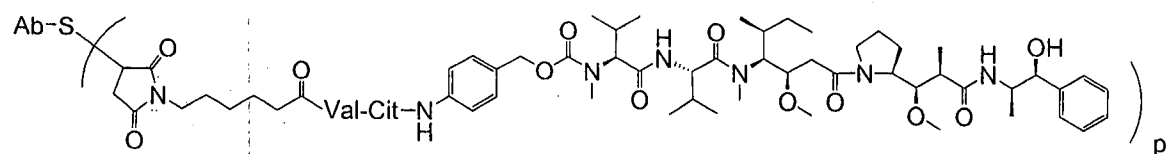


donde la línea ondulada indica el sitio de unión al enlazador L.

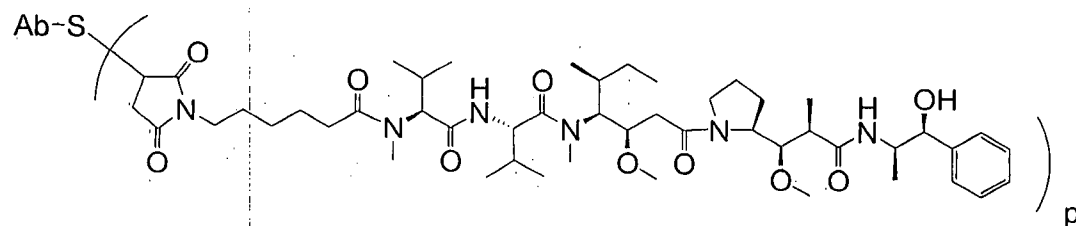
38. Una formulación farmacéutica que comprende el conjugado de fármaco y anticuerpo de la reivindicación 29, y un diluyente, un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable.
39. El anticuerpo diseñado con cisteína de la reivindicación 23, donde el anticuerpo contiene, una cisteína en una o más posiciones seleccionadas a partir de 15, 43, 110, 144, 168 y 205 de la cadena ligera de acuerdo con la convención de la numeración de Kabat y 41, 88, 115, 118, 120, 171, 172, 282, 375, y 400 de la cadena pesada según la convención de numeración de EU.
40. El anticuerpo de la reivindicación 39, en el que la cisteína está en la posición 205 de la cadena ligera.
41. El anticuerpo de la reivindicación 39, en el que la cisteína está en la posición 118 de la cadena pesada.
42. El compuesto de conjugado de anticuerpo con fármacos seleccionado de las estructuras:



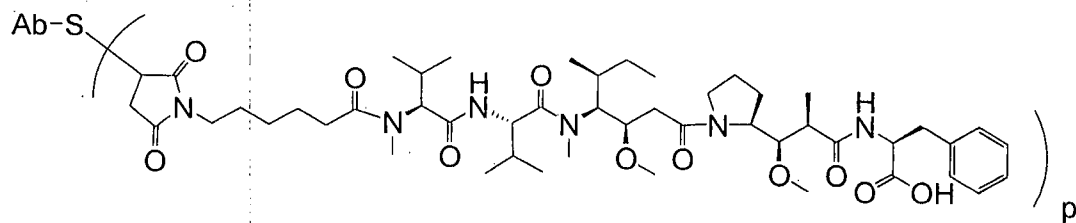
Ab-MC-vc-PAB-MMAF



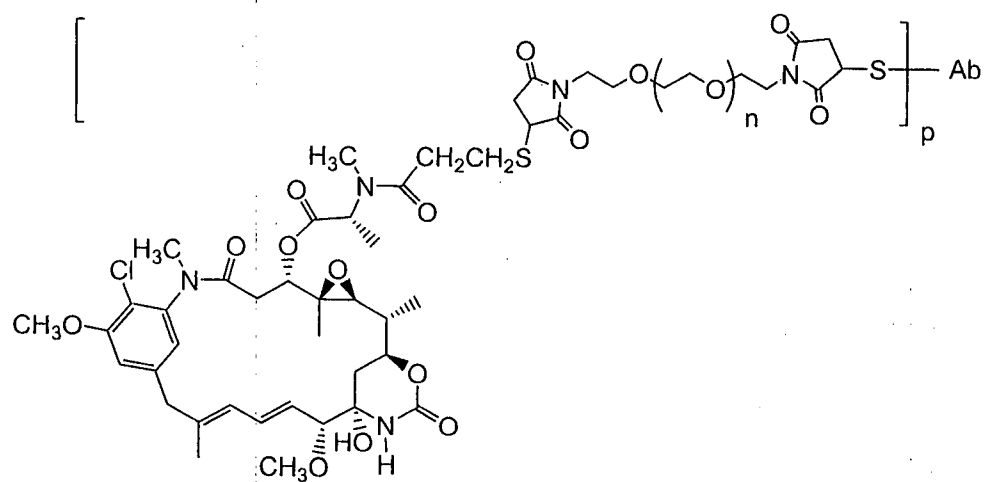
Ab-MC-vc-PAB-MMAE



Ab-MC-MMAE



Ab-MC-MMAF



Ab-BMPEO-DM1

donde Val es valina, Cit es citrulina, p es 1, 2, 3 ó 4 y Ab es anticuerpo anti-STEAP-1 de la reivindicación 23.

43. El anticuerpo de la reivindicación 3, donde la CL comprende:

- (1) una región de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:90;
- (2) una región de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:92;
- (3) una región de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:93;
- (4) una región de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:94;
- (5) una región de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:95;
- (6) una región de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:96;
- (7) una región de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:97;
- (8) una región de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:98;
- (9) una región de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:99;
- (10) una región de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:100; y
- (11) una región de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:101.