

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-STEMCENTRX, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "CONJUGADOS ANTI-DLL3 MANIPULADOS Y MÉTODOS DE USO".- Clase A61K 47/48.-Expediente número 16-073.017.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho mediante notificación por fijación en lista de Mayo 3, 2016 y a mi memorial de plazo de Junio 28, 2016.

2. Con el fin de dar respuesta al Oficio **4941** emitido por la Dirección de Nuevas Creaciones, a continuación me permito presentar los siguientes comentarios en relación con los requerimientos y objeciones formulados por ese Despacho:

3. **REINVINDICACIONES:**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva reivindicación 1:** corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde se eliminaron los términos "aproximadamente" y "opcional" para mejorar la claridad de la misma, adicionalmente se incluyó las referencias a "residuos de cisteínas" y a "anticuerpo DLL3 manipulado".

- ✓ **Nuevas reivindicaciones 2 a 5:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 2 a 5 actualmente presentadas, en donde se incluyó las referencias a "*anticuerpo DLL3 manipulado*" y "*residuos de cisteínas*".
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 6 a 9:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 6 a 9 actualmente presentadas, en donde se mejoró la redacción de las mismas.
- ✓ **Nueva reivindicación 10:** corresponde a la reivindicación 10 actualmente presentada, en donde se especifican las secuencias de aminoácidos definidas de las cadenas variables ligeras y pesadas de los anticuerpos anti DLL3; lo cual se encuentra soportado en la página 19 última línea hasta la página 20 línea 3; página 109; y en las figuras 2A y 2B de la memoria descriptiva presentada.
- ✓ **Nueva reivindicación 11:** corresponde a una nueva reivindicación que cuenta con pleno sustento en la página 19 última línea hasta la página 20 línea 3; página 109; y en las figuras 2A y 2B de la memoria descriptiva.
- ✓ **Nueva reivindicación 12:** corresponde a la reivindicación 11 actualmente presentada.
- ✓ **Nueva reivindicación 13:** corresponde a una nueva reivindicación, la cual corresponde a una realización preferida de la nueva reivindicación 12.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 14 a 16:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 12 a 14 actualmente presentadas.
- ✓ **Nueva reivindicación 17:** corresponde a una nueva reivindicación que cuenta con pleno sustento en la memoria descriptiva.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 18 a 21:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 17 a 20 actualmente presentadas, en donde se incluyeron las referencias a "*anticuerpo DLL3 manipulado*" y "*residuos de cisteínas*".
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 22 a 36:** corresponden a nuevas reivindicaciones que cuenta con pleno sustento en la memoria descriptiva.

De acuerdo a lo anterior, me permito mencionar que las **reivindicaciones 15 y 16 han sido eliminadas** del capítulo reivindicatorio modificado. Adicionalmente me permito aclarar el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 35 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por ese Despacho, el señor Examinador aduce lo siguiente:

- ✓ *"La reivindicación 1 no es clara porque las expresiones "aproximadamente, uno o más o opcional" es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto".*

Frente a la anterior objeción, me permito mencionar que tal y como se indica en el numeral 3.1 del presente memorial, los términos "aproximadamente" y "opcional" han sido eliminados de la nueva reivindicación 1.

Por otro lado, con respecto al término "uno o más" me permito señalar que una persona normalmente versada en la materia, teniendo en cuenta el contexto de lo reivindicación entendería que el número de cisteínas no apareadas podría ser uno o más dependiendo de la relación fármaco - anticuerpo deseada para el conjugado de anticuerpo y fármaco. Dirijo la atención del examinador a la página 8, última línea hasta la página 9, línea 9; y las páginas 76 a 79 de la memoria descriptiva de la presente solicitud. Así pues, la descripción de la solicitud describe claramente cómo posicionar y manipular un anticuerpo para que comprenda un número de cisteínas no apareadas. Por lo tanto, solicito amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 1 no es clara ni concisa porque la solicitante no define de manera correcta el conjugado de acuerdo a la estructura del PBD y del enlazador. De la misma forma no define el anticuerpo de manera correcta en término de sus cadenas ligera, pesada o sus correspondientes 6 CDRs junto a su respectiva secuencia identificada con su identificador SEQ ID No."*

Adicionalmente señala:

"Las reivindicaciones 1 a 10 no son claras porque no definen el anticuerpo de manera correcta en término de sus cadenas ligera, pesada o sus correspondientes 6 CDRs junto a su respectiva secuencia identificada con su identificador SEQ ID No. Se sugiere hacer las correcciones necesarias."

Con respecto a los anteriores señalamientos, me permito indicar que la caracterización recomendada por el examinador es una limitación indebida, ya que la memoria descriptiva enseña la secuencia y especificidad de unión de numerosos anticuerpos anti-DLL3, es decir aquellos representados por las secuencias VL y VH como se representa en las SEQ ID NOS 21 a 407, números impares, que se pueden incorporar en los conjugados de anticuerpo y fármaco de las presentes reivindicaciones. Adicionalmente, la descripción describe estructuras de diversas cargas útiles de pirrolobenzodiazepinas (PBD) y describe varias formas y posiciones por las cuales las cargas útiles de PBD pueden unirse a través de un enlazador al anticuerpo anti-DLL3 (remito la atención del examinador a las páginas 49 a 76 de la presente solicitud). Los ejemplos demuestran que la síntesis de anticuerpos anti-DLL3 específicos de sitio y la generación de conjugados de anticuerpo y fármaco. La producción de conjugados de anticuerpo y fármaco específicos de sitio, tal y como se ilustra en los ejemplos, es ampliamente aplicable a la fabricación de un conjugado de anticuerpo y fármaco que comprende cualquier anticuerpo anti-DLL3 y cualquier PBD.

Así pues, me permito señalar que la reivindicación 1 cuenta con pleno soporte en la memoria descriptiva y además incluye todas las características técnicas esenciales para poder identificar el alcance de la misma. Por lo tanto, solicito cordialmente que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"La reivindicación 10 no es clara porque define el anticuerpo de acuerdo a una lista. Sin embargo se le aclara a la solicitante que una reivindicación debe ser clara por sí misma y no debe hacer alusión a elementos del capítulo reivindicatorio. Se solicita eliminar o definir los anticuerpos de manera correcta en términos de sus secuencias de cadena ligera y pesada."*

Ahora bien, con respecto al anterior señalamiento, me permito indicar que tal y como se menciona en el numeral 3.1 del presente memorial, la reivindicación 10 ha sido modificada y se encuentra dirigida a proteger anticuerpos anti-DLL3 que comprenden una secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable y una secuencia de aminoácidos de la cadena pesada variable como se define en SEQ ID NO. Dichas SEQ ID NOs en la nueva reivindicación 10 corresponden con las secuencias de región variable de los clones de anticuerpos humanizados anti-DLL3 hSC16.13, hSC16.15, hSC16.25, hSC16.34 y hSC16.5. Por lo tanto, solicito amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *"Se le aclara a la solicitante que a pesar de que el presente examen únicamente se hace a las primeras 10 reivindicaciones se observa que el capítulo reivindicatorio hace alusión a materia no patentable como son los métodos de tratamiento y los usos."*

Con respecto a la anterior objeción, me permito señalar que tal y como se indica en el numeral 3.1 del presente memorial, cualquier referencia a materia no patentable ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio, en consecuencia, solicito amablemente que la objeción a este respecto sea retirada.

Finalmente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **PAGO DE TASAS.**

El señor Examinador señala la necesidad de que se pague la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada. En respuesta a lo anterior, me permito expresar que el pago por las reivindicaciones adicionales **11** a **36** se efectuaron a través de la plataforma SIPI.

5. Anexo me permito presentar:

- (a) Copia de las páginas **128** a **133** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado que consta de **36 reivindicaciones** y que reemplaza al originalmente presentado.

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

7. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C., Colombia.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un conjugado de anticuerpo y fármaco, caracterizado porque tiene la fórmula: Ab-[L-D] n o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
 - a) Ab comprende un anticuerpo DLL3 manipulado que comprende uno o más residuos de cisteína no apareados;
 - b) L comprende un enlazador;
 - c) D comprende una PBD; y
 - d) n es un número entero de 1 a 8.
2. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo DLL3 manipulado comprende un anticuerpo monoclonal.
3. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el anticuerpo DLL3 manipulado comprende un anticuerpo de internalización.
4. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el anticuerpo DLL3 manipulado comprende un anticuerpo humanizado o un anticuerpo injertado con CDR.
5. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el anticuerpo DLL3 manipulado comprende dos residuos de cisteína no apareados.
6. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque cada cadena ligera del anticuerpo comprende un residuo de cisteína no apareado.
7. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el anticuerpo cada residuo de cisteína no apareado está en la posición C214.

- 8.** El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque cada cadena pesada del anticuerpo comprende un residuo de cisteína no apareado.
- 9.** El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque cada cadena pesada del anticuerpo es IgG1 y cada residuo de cisteína no apareado está en la posición C220.
- 10.** El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el anticuerpo DLL3 manipulado comprende:
- a) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 389 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 391;
 - b) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 393 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 395;
 - c) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 397 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 399;
 - d) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 401 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 403; o
 - e) una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 405 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 407.
- 11.** El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el anticuerpo DLL3 manipulado comprende:
- a) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 14 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 16; o

b) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 14 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 17.

12. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la PBD comprende una PBD seleccionada del grupo que consiste en PBD 1, PBD 2, PBD 3, PBD 4 y PBD 5.

13. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el PBD es PBD5.

14. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque el conjugado de anticuerpo y fármaco comprende un enlazador escindible.

15. El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el enlazador escindible comprende un dipéptido.

16. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16 caracterizada porque más del 70% de los conjugados de anticuerpo y fármaco constituyentes comprenden una relación de fármaco a anticuerpo (DAR) de dos.

18. Un método de preparación de un conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque comprende las etapas de:

- a) proporcionar un anticuerpo DLL3 manipulado que comprende uno o más residuos de cisteína no apareados;
- b) reducir selectivamente el anticuerpo DLL3 manipulado; y
- c) conjuguar el anticuerpo DLL3 manipulado reducido selectivamente a una PBD.

- 19.** El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque la etapa de reducir selectivamente el anticuerpo DLL3 manipulado comprende la etapa de poner en contacto el anticuerpo DLL3 manipulado con un agente estabilizador.
- 20.** El método de conformidad con las reivindicaciones 18 o 19, caracterizado porque además comprende la etapa de purificar el conjugado de anticuerpo y fármaco usando cromatografía preparativa.
- 21.** Un conjugado de anticuerpo y fármaco, caracterizado porque comprende un ADC seleccionado del grupo que consiste en ADC 1, ADC 2, ADC 3, ADC 4 y ADC 5, en donde ADC comprende un anticuerpo DLL3 manipulado.
- 22.** El conjugado de anticuerpo y fármaco de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el ADC es ADC5.
- 23.** Un anticuerpo manipulado que comprende uno o más residuos de cisteína no apareados en donde el anticuerpo manipulado reacciona inmuno específicamente con DLL3.
- 24.** El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque el anticuerpo manipulado comprende un anticuerpo IgG1.
- 25.** El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 23 o 24, caracterizado porque el anticuerpo manipulado comprende un anticuerpo monoclonal.
- 26.** El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, caracterizado porque el anticuerpo manipulado comprende un anticuerpo humanizado o un anticuerpo injertado con CDR.
- 27.** El anticuerpo manipulado de conformidad con las reivindicaciones 23 a 26, caracterizado porque el anticuerpo manipulado comprende dos residuos de cisteína no apareados.
- 28.** El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque cada cadena ligera del anticuerpo comprende un residuo de cisteína no apareado.

- 29.** El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 28 caracterizado porque cada residuo de cisteína no apareado está en la posición C214.
- 30.** El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque cada cadena pesada del anticuerpo comprende un residuo de cisteína no apareado.
- 31.** El anticuerpo manipulado de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque cada residuo de cisteína no apareado está en la posición C220.
- 32.** El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 31, caracterizado porque además comprende un fármaco conjugado con el uno o más residuos de cisteína no apareados.
- 33.** El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 32, caracterizado porque comprende tres CDRs de una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 14 y tres CDRs de una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID N°: 16.
- 34.** El anticuerpo manipulado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 32, caracterizado porque comprende:
- (a) una región variable que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 14, una región variable que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 16; o
 - (b) una región variable que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 14, una región variable que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 17.

35. El anticuerpo manipulado de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 32, caracterizado porque comprende:

- (a) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 14 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 16; o
- (b) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 14 y una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 17.

36. Un kit que comprende:

- a) uno o más recipientes que comprenden el conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, 21 o 22; y
- b) un inserto de etiqueta o envase asociado con el uno o más recipientes, en el que el inserto de etiqueta o envase indica que el conjugado de anticuerpo y fármaco se utiliza para tratar el cáncer.