

P-2016/12886

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2016/0001782**
Solicitud de patente de Invención a nombre de **U3 PHARMA GMBH,**
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad solicitante **U3 PHARMA GMBH, DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, en respuesta al oficio No. **10447** notificado por fijación en lista el 26 de septiembre de 2016, relacionado con el resultado de examen de forma, me permito presentar la siguiente información:

1. **Título:** Solicito a ese Despacho tener en cuenta que el solicitante atendiendo la sugerencia hecha en cuanto al título de la presente solicitud, desea modificarlo para que sea reemplazado por: “UN CONJUGADO ANTICUERPO ANTI-HER3 UN ENLAZADOR Y UN FÁRMACO DERIVADO DE CAMPTOTECINA”.

2. En relación con las objeciones a **las reivindicaciones**, me permito informar lo siguiente:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial, un nuevo pliego reivindicatorio que comprende 20 reivindicaciones, en donde únicamente se realizaron modificaciones por concepto de claridad, en un esfuerzo por acelerar el trámite.

3. **Uso**

Con respecto a dicha objeción, se le informa al presente Despacho que se han eliminado las reivindicaciones 26, 28 y 38 que hacían referencia a uso. Por tanto, se ve superada esta objeción.

4. **Excepción a la patentabilidad**

Con respecto a dicha objeción, se le informa al presente Despacho que las reivindicaciones 29 y 30 se han eliminado del capítulo reivindicatorio atendiendo las sugerencias del señor examinador. Por tanto, se ve superada esta objeción.

5. Claridad

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece:

***Artículo 30.-** Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

5.1 Se modificó el capítulo reivindicatorio de tal forma que los CDR's de las regiones variables de los anticuerpos UI-49, UI-53, UI-59, UI-7 y UI-9 se definen en las nuevas reivindicaciones 1 a 3 y 13 a 14 con el fin de definir la materia a proteger de acuerdo con las sugerencias del señor examinador.

5.2 Los términos “una sal o hidrato del mismo” se eliminaron del capítulo reivindicatorio.

5.3 Se eliminaron las reivindicaciones 30 y 31 de acuerdo con las sugerencias del señor examinador.

De esta manera, se considera que se ha respondido a las observaciones hechas por el señor Examinador en este respecto, por tanto, se superan las objeciones planteadas y en consecuencia, el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud, cumple a cabalidad con este requisito.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio No. 10447 solicito atentamente sea tomada en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,

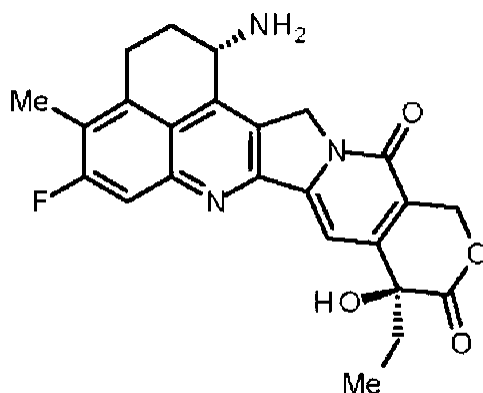

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado anticuerpo-fármaco, caracterizado porque un compuesto antitumoral representado por la siguiente fórmula



Fórmula I

se conjuga con un anticuerpo anti-HER3 como en la forma de estructura fármaco-enlazador seleccionada del siguiente grupo:

-(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-
(NH-DX),

-(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-
C(=O)-(NH-DX),

-(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-
(NH-DX),

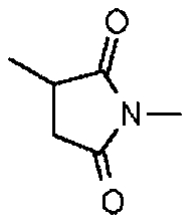
-(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-C(=O)-
GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

-(Succinimid-3-il-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

en donde

dicha estructura fármaco enlazador está conectada al anticuerpo anti-HER3 por un enlace tioéter que se forma en una porción de enlace de disulfuro presente en una parte de bisagra del anticuerpo anti-HER3,

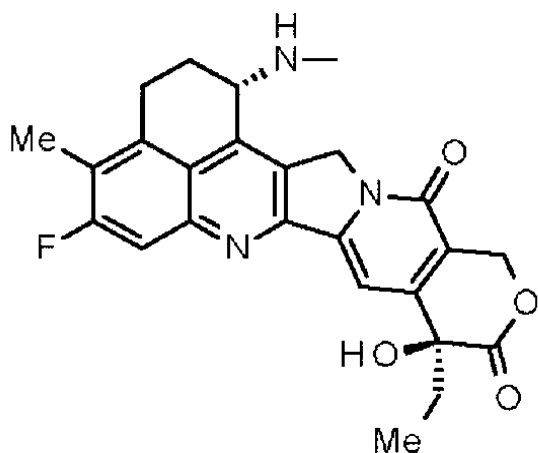
-(Succinimid-3-il-N)- tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



Fórmula 2

que está conectada al anticuerpo anti-HER3 en la posición 3 del mismo y está conectada y a un grupo metileno en la estructura enlazadora que contiene esta estructura en el átomo de nitrógeno en la posición 1,

-(NH-DX) representa un grupo representado por la siguiente fórmula:



Fórmula 3

en la que el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es la posición conectora,

en el que el anticuerpo anti - HER3 comprende una cadena pesada y una cadena ligera seleccionada del grupo;

una cadena pesada que comprende CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 514, CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 515 y CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 516 y una cadena ligera que comprende CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 517, CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 518 y CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 519,

una cadena pesada que comprende CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 538, CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 539 y CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 540 y una cadena ligera que comprende CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 541, CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 542 y CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 543,

una cadena pesada que comprende CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 562, CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 563 y CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 564 y una cadena ligera que comprende CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 565, CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 566 y CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 567,

una cadena pesada que comprende CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 271, CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 272 y CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 273 y una cadena ligera que comprende CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 274, CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 275 y CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 276, y

una cadena pesada que comprende CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 283, CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 284 y CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 285 y una cadena ligera que comprende CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 286, CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 287 y CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 288.

2. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada y una cadena ligera seleccionada del grupo;

una cadena pesada que comprende una región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42 y una cadena ligera que comprende una región variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44,

una cadena pesada que comprende una región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54 y una cadena ligera que comprende una región variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56,

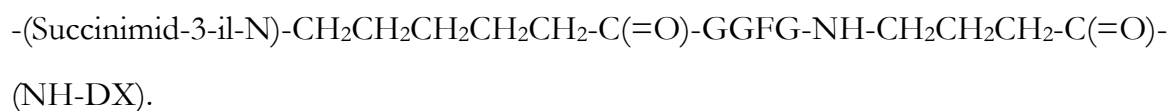
una cadena pesada que comprende una región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70 y una cadena ligera que comprende una región variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72,

una cadena pesada que comprende una región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92 y una cadena ligera que comprende una región variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 94,

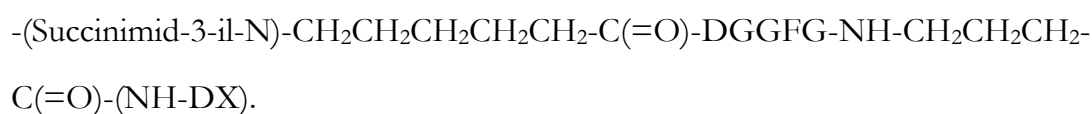
una cadena pesada que comprende una región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96 y una cadena ligera que comprende una región variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98.

3. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 583 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 584.

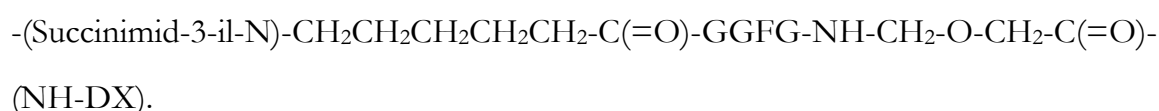
4. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura fármaco-enlazador es:



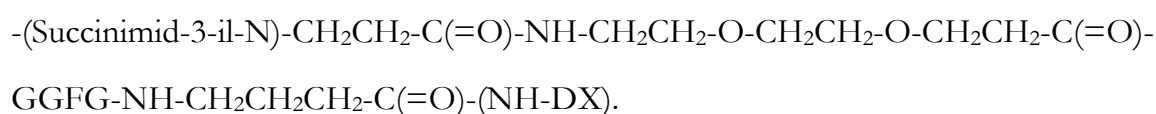
5. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura fármaco-enlazador es:



6. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura fármaco-enlazador es:



7. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura fármaco-enlazador es:



8. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura fármaco-enlazador es:



9. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque un número promedio de unidades de la estructura fármaco-enlazador seleccionada conjugada por anticuerpo está en un intervalo de 2 a 8.

10. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque un número promedio de unidades de la estructura fármaco-enlazador seleccionada conjugada por anticuerpo está en un intervalo de 3 a 8.

11. Un medicamento antitumoral y/o medicamento contra el cáncer, caracterizado porque comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1.

12. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1 como un componente activo, y un componente de formulación farmacéuticamente aceptable.

13. Un método para la preparación de un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3, caracterizada porque el anticuerpo anti-HER3 es tratado en una condición de reducción y después se hace reaccionar con un compuesto seleccionado del grupo de compuesto que se muestra a continuación:

(maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

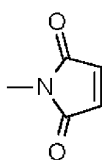
(maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

(maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

(maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

(maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

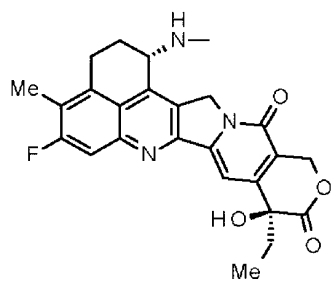
en donde (maleimid-N-il)- es un grupo representado por la siguiente fórmula:



Fórmula 4

en donde el átomo de nitrógeno es una posición de conexión,

-(NH-DX) es un grupo representado por la siguiente fórmula:



Fórmula 5

en la que el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es una posición conectora, y

en el que el anticuerpo anti - HER3 comprende una cadena pesada y una cadena ligera seleccionada del grupo;

una cadena pesada que comprende CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 514, CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 515 y CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 516 y una cadena ligera que comprende CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 517, CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 518 y CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 519,

una cadena pesada que comprende CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 538, CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 539 y CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 540 y una cadena ligera que comprende CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 541, CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 542 y CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 543,

una cadena pesada que comprende CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 562, CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 563 y CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 564 y una cadena ligera que comprende CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 565, CDRL2 que consiste

en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 566 y CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 567,

una cadena pesada que comprende CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 271, CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 272 y CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 273 y una cadena ligera que comprende CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 274, CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 275 y CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 276, y

una cadena pesada que comprende CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 283, CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 284 y CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 285 y una cadena ligera que comprende CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 286, CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 287 y CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 288.

14. Un método para la preparación de un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada y una cadena ligera seleccionada del grupo; una cadena pesada que comprende una región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42 y una cadena ligera que comprende una región variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44,

una cadena pesada que comprende una región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54 y una cadena ligera que comprende una región variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56,

una cadena pesada que comprende una región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70 y una cadena ligera que

comprende una región variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 72,

una cadena pesada que comprende una región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92 y una cadena ligera que comprende una región variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 94,

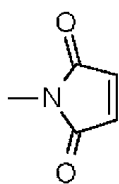
una cadena pesada que comprende una región variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96 y una cadena ligera que comprende una región variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98.

15. Un método para la preparación de un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el anticuerpo anti-HER3 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 583 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 584.

16. Un método para la preparación de un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el anticuerpo anti-HER3 es tratado en una condición de reducción y después se hace reaccionar con un compuesto a continuación:

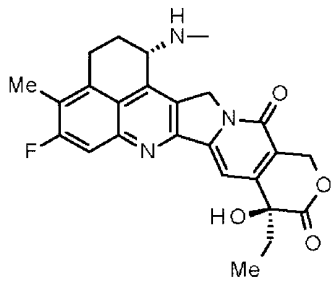
(maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

en donde (maleimid-N-il)- es un grupo representado por la siguiente fórmula:



Fórmula 6

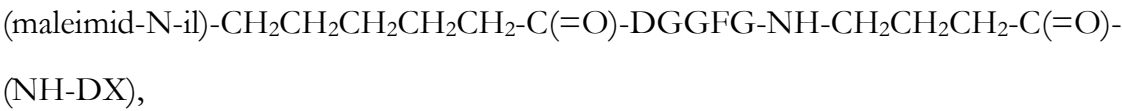
en donde el átomo de nitrógeno es una posición de conexión, y
-(NH-DX) es un grupo representado por la siguiente fórmula:



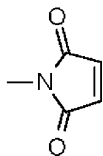
Fórmula 7

en la que el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es una posición conectora.

17. Un método para la preparación de un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el anticuerpo anti-HER3 es tratado en una condición de reducción y después se hace reaccionar con un compuesto a continuación:

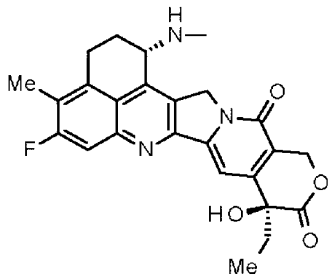


en donde (maleimid-N-il)- es un grupo representado por la siguiente fórmula:



Fórmula 8

en donde el átomo de nitrógeno es una posición de conexión,
-(NH-DX) es un grupo representado por la siguiente fórmula:



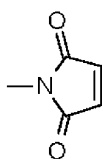
Fórmula 9

en la que el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es una posición conectora.

18. Un método para la preparación de un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el anticuerpo anti-HER3 es tratado en una condición de reducción y después se hace reaccionar con un compuesto a continuación:

(maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX),

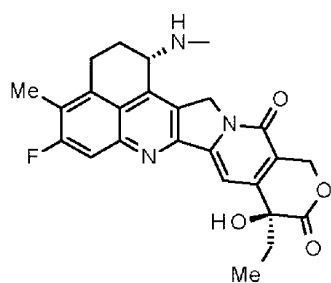
en donde (maleimid-N-il)- es un grupo representado por la siguiente fórmula:



Fórmula 10

en donde el átomo de nitrógeno es una posición de conexión,

-(NH-DX) es un grupo representado por la siguiente fórmula:



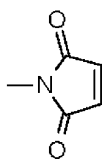
Fórmula 11

en la que el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es una posición conectora.

19. Un método para la preparación de un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el anticuerpo anti-HER3 es tratado en una condición de reducción y después se hace reaccionar con un compuesto a continuación:

(maleimid-N-il)-CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX),

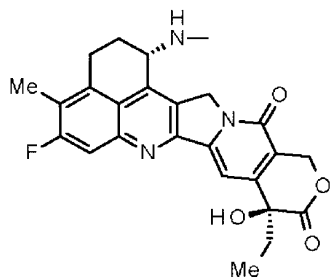
en donde (maleimid-N-il)- es un grupo representado por la siguiente fórmula:



Fórmula 12

en donde el átomo de nitrógeno es una posición de conexión,

-(NH-DX) es un grupo representado por la siguiente fórmula:



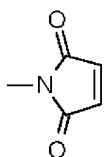
Fórmula 13

en la que el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es una posición conectora.

20. Un método para la preparación de un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER3 de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el anticuerpo anti-HER3 es tratado en una condición de reducción y después se hace reaccionar con un compuesto a continuación:

(maleimid-N-il)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-DGGFG-(NH-DX),

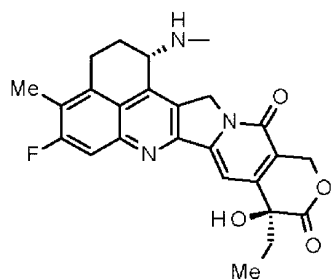
en donde (maleimid-N-il)- es un grupo representado por la siguiente fórmula:



Fórmula 14

en donde el átomo de nitrógeno es una posición de conexión,

-(NH-DX) es un grupo representado por la siguiente fórmula:



Fórmula 15

en la que el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 1 es una posición conectora.