

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2017/0003011**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:
“DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA CITOTÓXICOS”
Solicitante: **IMMUNOGEN INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **6097** notificado el **4 de mayo de 2017**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Excepción a la patentabilidad

Indica el examinador que el objeto de las reivindicaciones 117 a 124 no son patentable de acuerdo con el Artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hace referencia a un método para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar un trastorno proliferativo, un trastorno autoinmunitario, un trastorno óseo destructivo, una enfermedad infecciosa, una enfermedad viral, una enfermedad fibrótica, un trastorno neurodegenerativo, pancreatitis o una enfermedad renal en un mamífero, que comprende administrarle a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o un conjugado de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y, opcionalmente, un agente quimioterapéutico.

A fin de superar dicha objeción, en esta oportunidad no se incluyen las reivindicaciones 118 y 124, quedando superada así la objeción.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 21 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- En esta oportunidad no se incluyen las antiguas reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 24 a 41, 43, 44, 46 a 50, 51 a 61, 66 a 83, 85 a 99, 103 a 116, y 118 a 124.

- En la antigua reivindicación 23 (nueva reivindicación 8) se ha limitado la definición de X y de Y así: X es $-H$; e Y es $-SO_3M$.
- Se ha incluido la nueva reivindicación 10 con fórmulas incluidas en el previo reivindicatorio inicial.
- Parte de la antigua reivindicación 51 ahora hace parte de la nueva reivindicación 11.

Es de resaltar que el pliego reivindicatorio en general ha sido modificado de tal manera que se ha limitado significativamente el alcance de las reivindicaciones. El alcance de las reivindicaciones modificadas es sustancialmente el mismo del alcance que el examinador considera que está sustentado en la descripción. En particular, el agente de unión celular de la reivindicación 45 (nueva reivindicación 11) se especificó como anticuerpos con secuencias de CDR, secuencias de regiones variables o secuencias completas específicas. Adicionalmente con las modificaciones realizadas no se incluyen "resultados o efectos a alcanzar", realizando una caracterización adecuada de la materia reclamada.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

3. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486, y por lo tanto se solicita se ordene su publicación.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veintiún (21) reivindicaciones.

Señor Director,

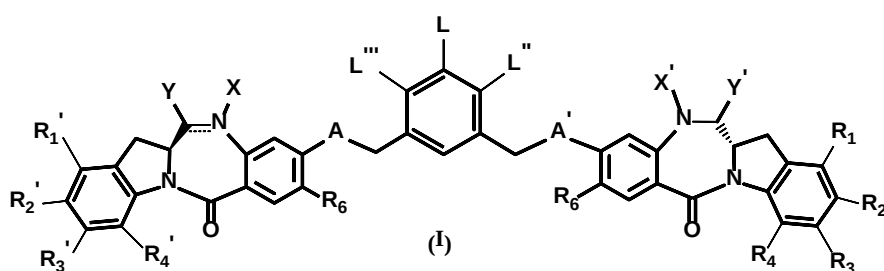


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/It
P4582
RESPUESTA EXAMEN DE FORMA

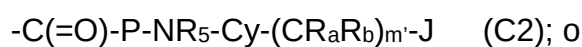
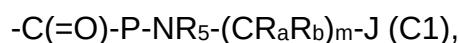
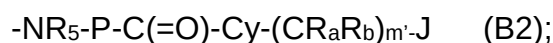
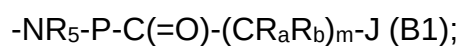
REIVINDICACIONES MODIFICADAS CON LA RESPUESTA AL EXAMEN DE
FORMA OFICIO 6097 – EXPEDIENTE NO. NC2017/0003011

1. Un compuesto citotóxico representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

L' está representado por la siguiente fórmula:



R₅ es H o Me;

J es –COOH o –COE, donde –COE representa un éster reactivo;

R_a y R_b son –H;

m es un entero de 1 a 6;

m' es 0 o 1; y

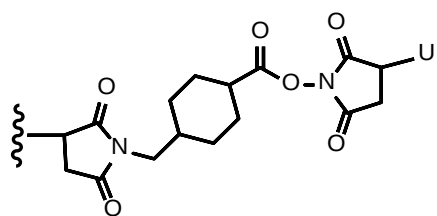
Cy es ciclohexano;

L'' y L''' son ambos H;

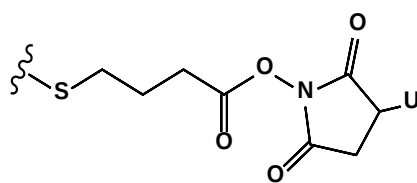
P es un péptido que contiene entre 2 y 5 residuos de aminoácidos;

R_x es un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico
 opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono;

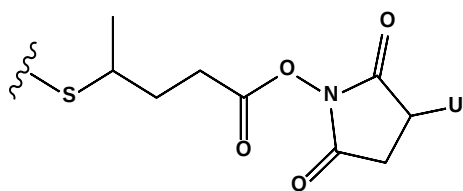
Z^S es –H, –SR^d, o se selecciona de cualquiera de las siguientes
 formulas:



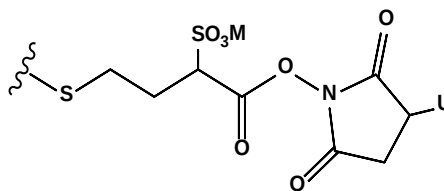
(a1);



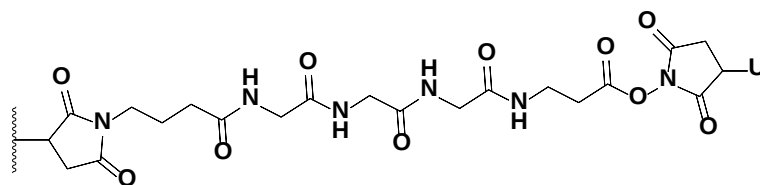
(a7);



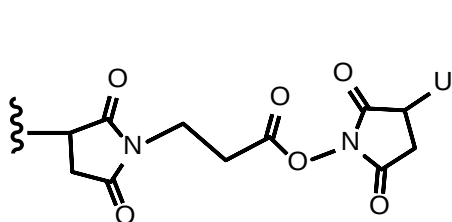
(a8);



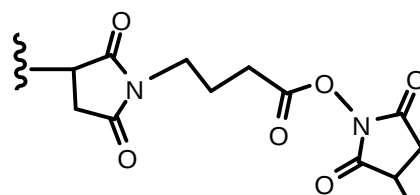
(a9);



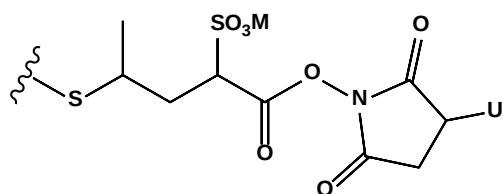
(a10);



(a13);



D (a14); o



(a15),

donde:

U es -H o SO₃M;

R^d es un alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, o se selecciona entre fenilo, nitrofenilo, carboxinitrofenilo, piridilo o nitropiridilo;

L'' y L''' son ambos H;

la doble línea == entre N y C representa un enlace simple o un enlace doble, con la condición de que cuando es un enlace doble, X está ausente e Y es -H, y cuando es un enlace simple, X es -H, Y es -OH o -SO₃M;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₁', R₂', R₃' y R₄' son todos -H;

R₆ es -OMe;

X' e Y' son ambos -H;

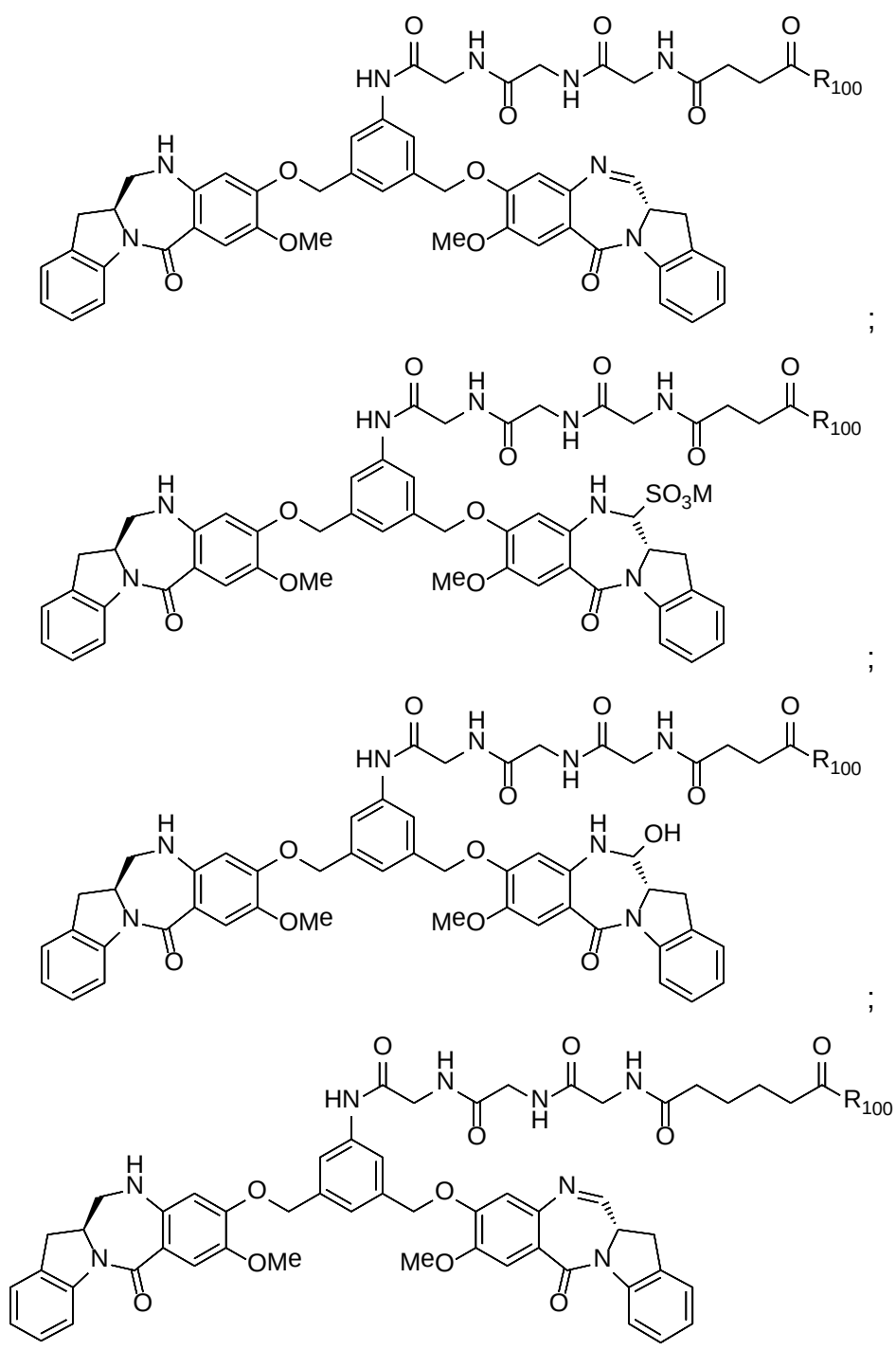
A y A' son -O-; y

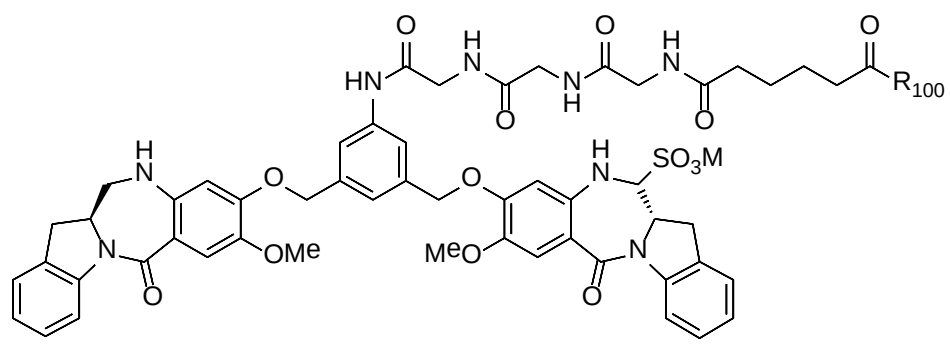
M es H, Na⁺ o K⁺.

2. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque COE se selecciona de éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxisulfosuccinimida, éster de nitrofenilo, éster de dinitrofenilo, éster de sulfo-tetrafluorfenilo y éster de pentafluorfenilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque el grupo reactivo es un éster de N-hidroxisuccinimida.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 caracterizado porque $-(CR_aR_b)_m-$ es $-(CH_2)_{m''}-C(Me)_2-$ y m'' es un entero entre 1 y 5.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 caracterizado porque P se selecciona de Gly-Gly-Gly, Ala-Val, Val-Ala, Val-Cit, Val-Lys, Phe-Lys, Lys-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp, Cit, Phe-Ala, Phe-N⁹-tosil-Arg, Phe-N⁹-nitro-Arg, Phe-Phe-Lys, D-Phe-Phe-Lys, Gly-Phe-Lys, Leu-Ala-Leu, Ile-Ala-Leu, Val-Ala-Val, Ala-Leu-Ala-Leu, β -Ala-Leu-Ala-Leu y Gly-Phe-Leu-Gly, Val-Arg, Arg-Val, Arg-Arg, Val-D-Cit, Val-D-Lys, Val-D-Arg, D-Val-Cit, D-Val-Lys, D-Val-Arg, D-Val-D-Cit, D-Val-D-Lys, D-Val-D-Arg, D-Arg-D-Arg, Ala-Ala, Ala-D-Ala, D-Ala-Ala, D-Ala-D-Ala, Ala-Met y Met-Ala.
6. El compuesto de la reivindicación 5 caracterizado porque P es Gly-Gly-Gly, Ala-Val, Ala-Ala, Ala-D-Ala, D-Ala-Ala y D-Ala-D-Ala.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 caracterizado porque la línea doble $\equiv$ entre N y C representa un enlace doble.

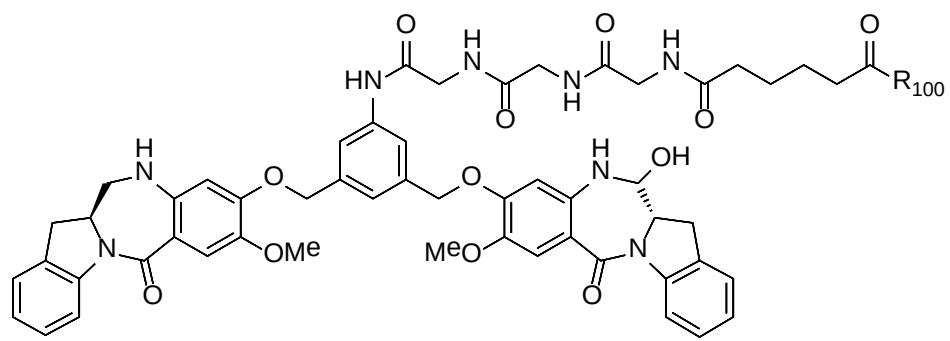
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 caracterizado porque la línea doble == entre N y C representa un enlace simple, X es -H; e Y es -SO₃M.

9. El compuesto de la reivindicación 1 caracterizado porque el compuesto se selecciona de cualquiera de las siguientes fórmulas:

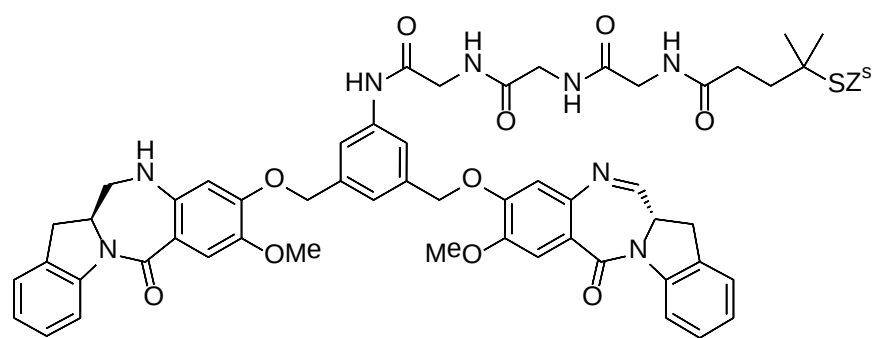




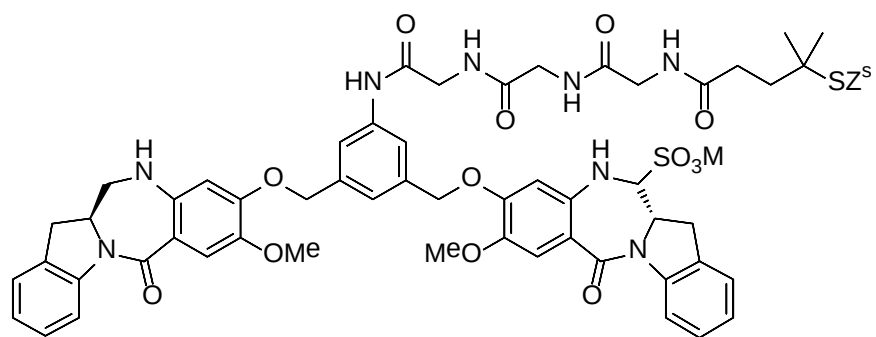
;



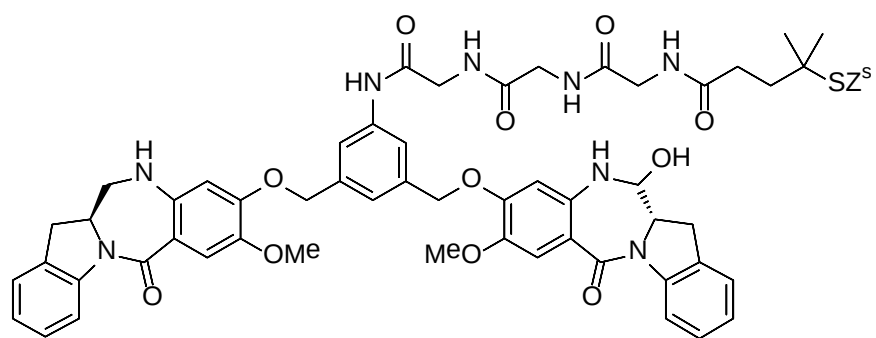
;



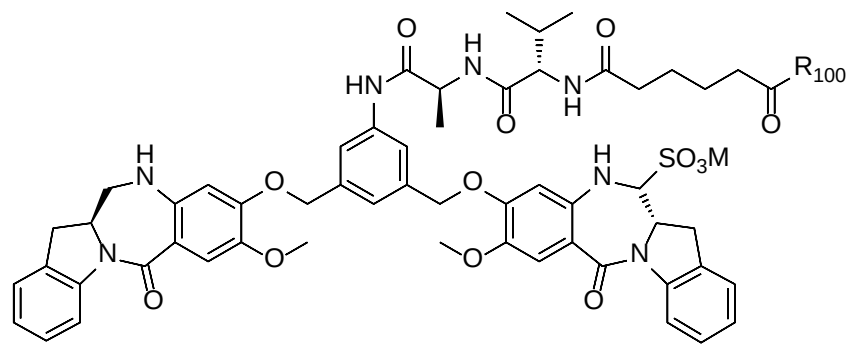
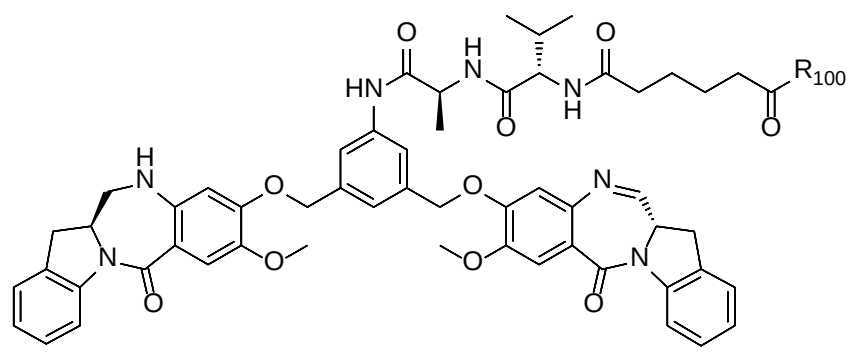
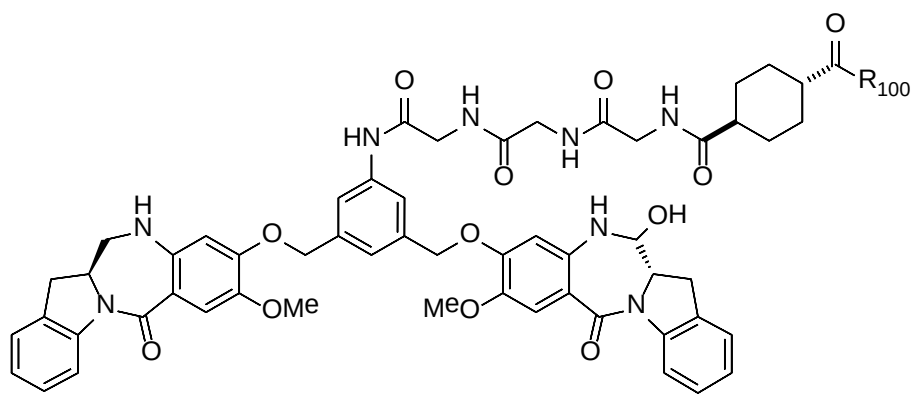
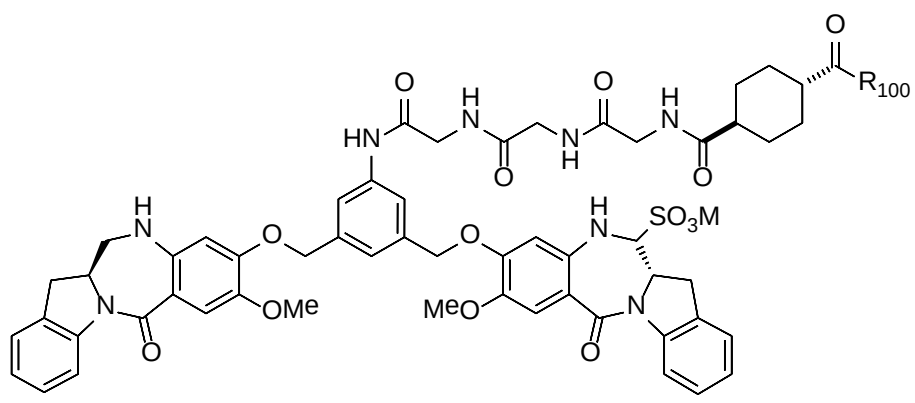
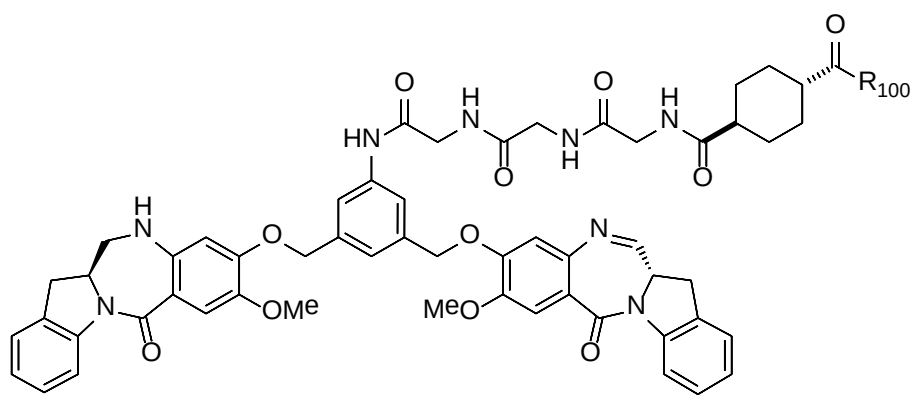
;

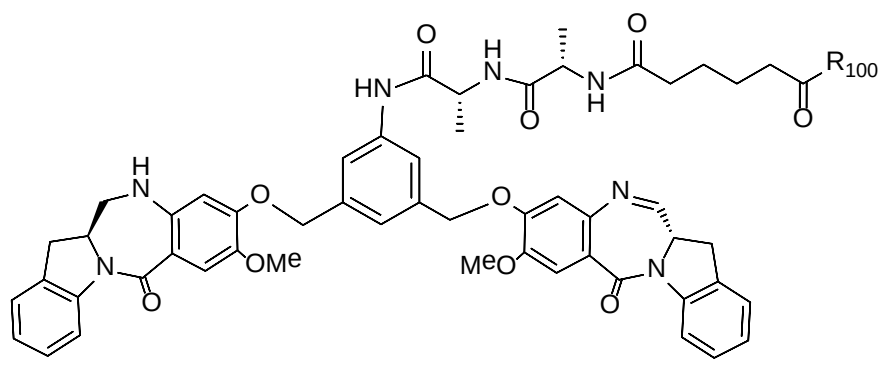
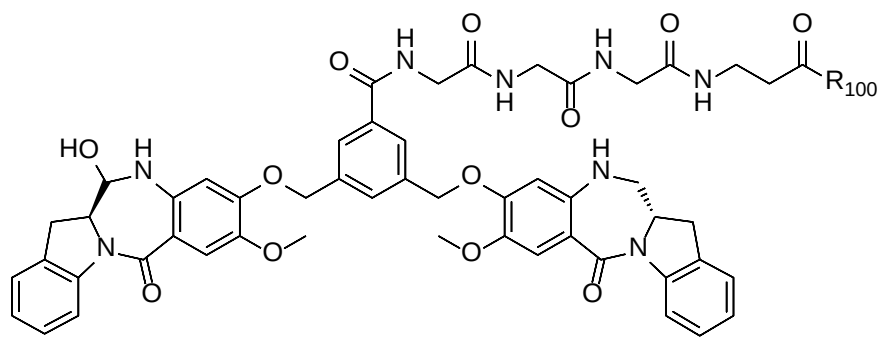
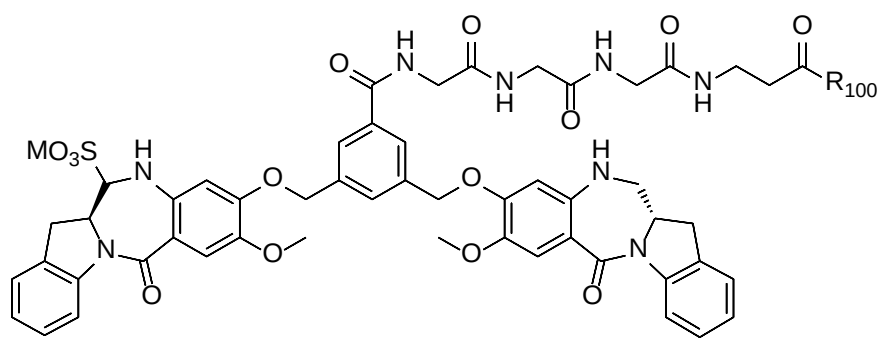
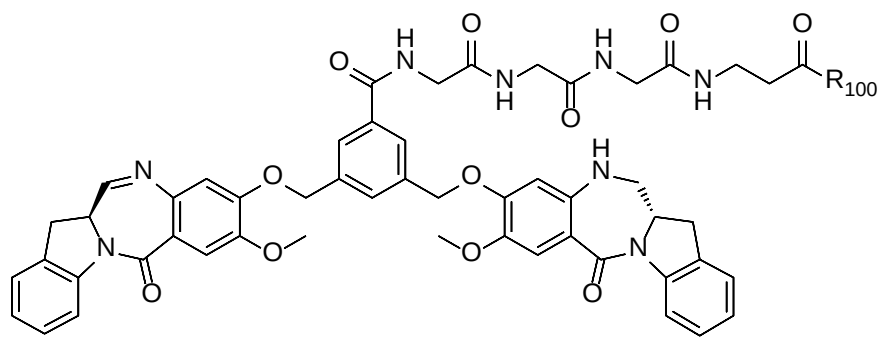
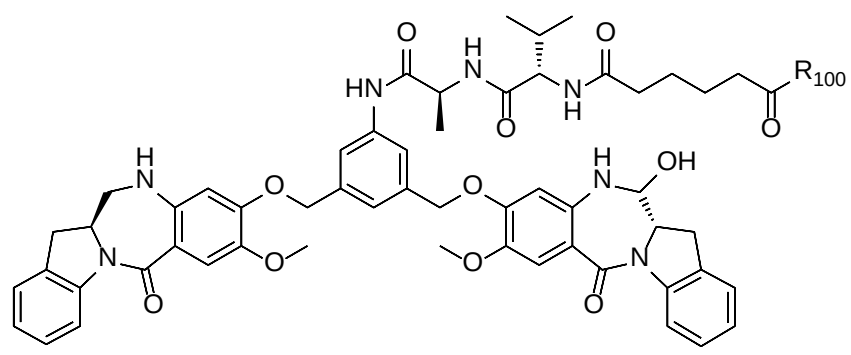


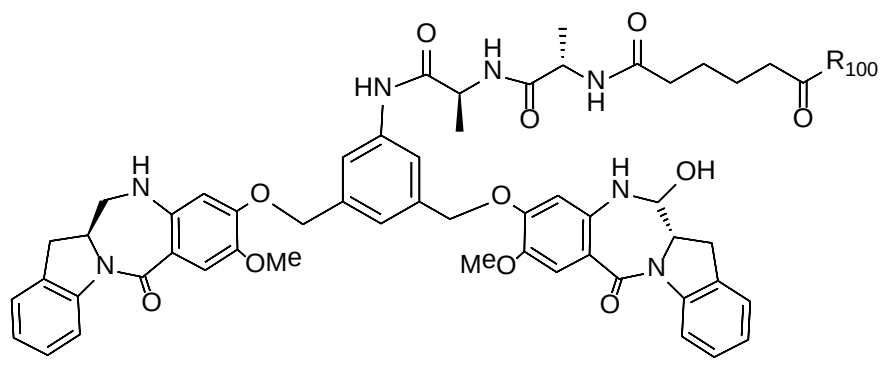
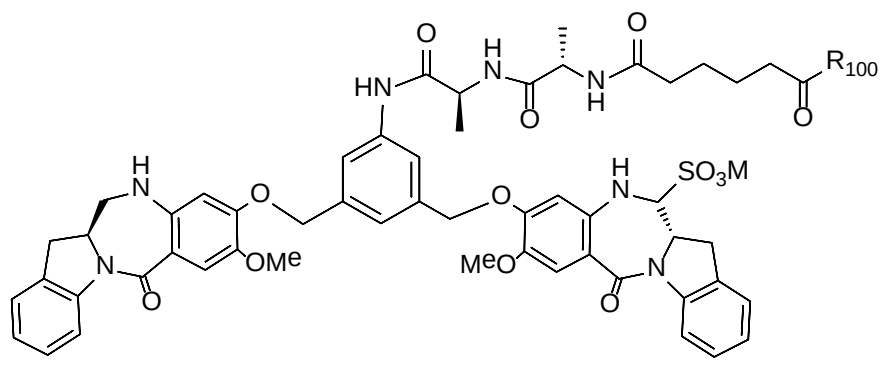
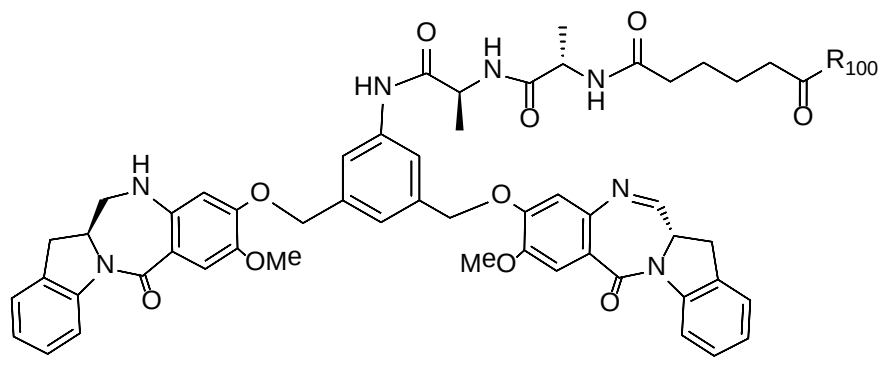
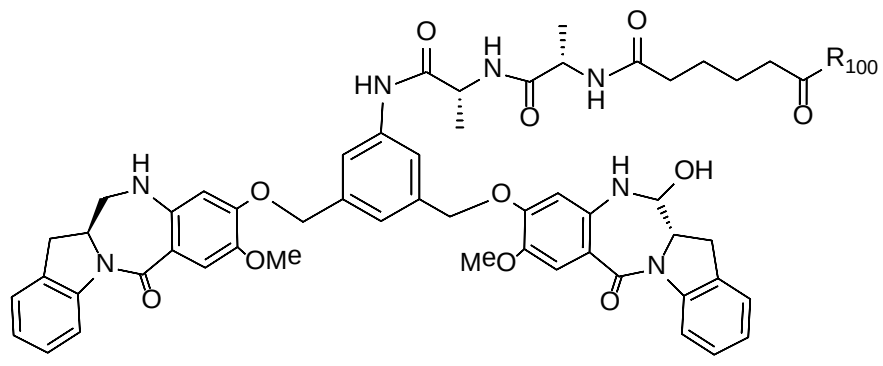
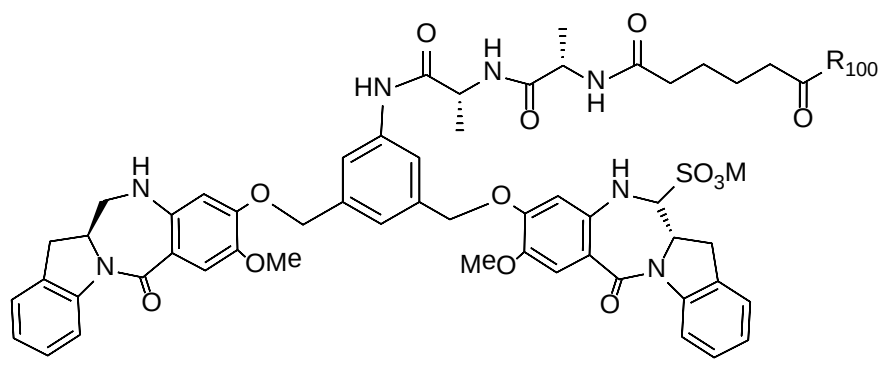
;



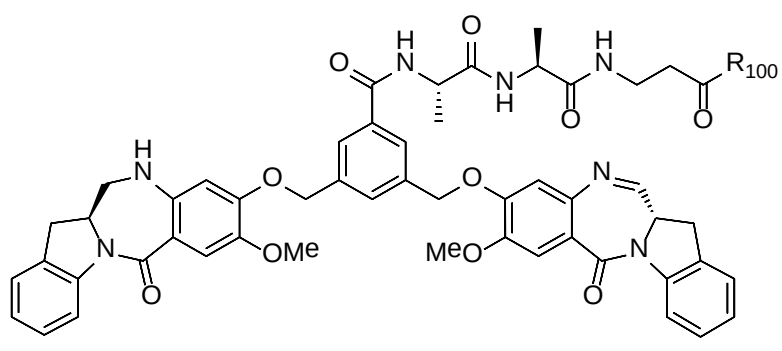
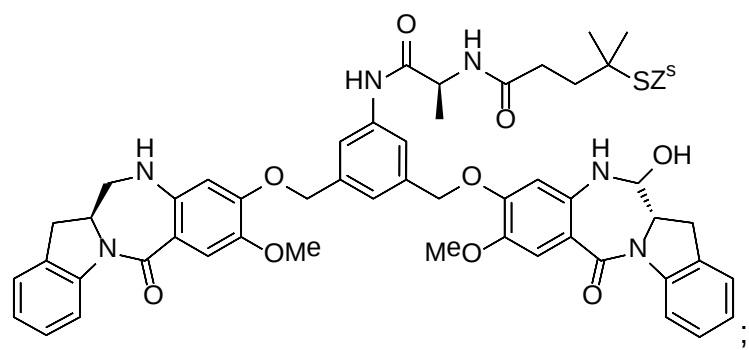
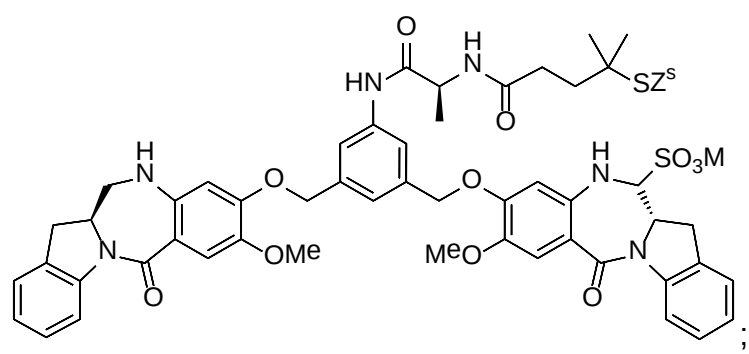
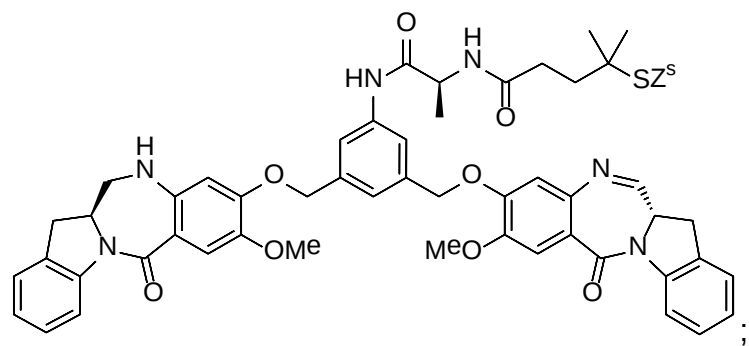
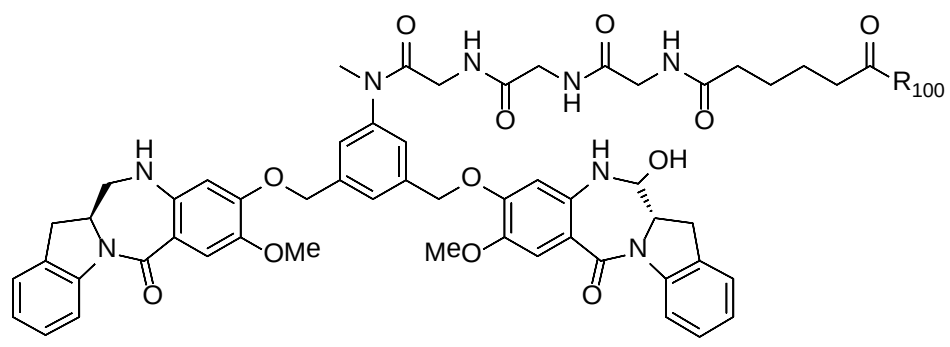
;

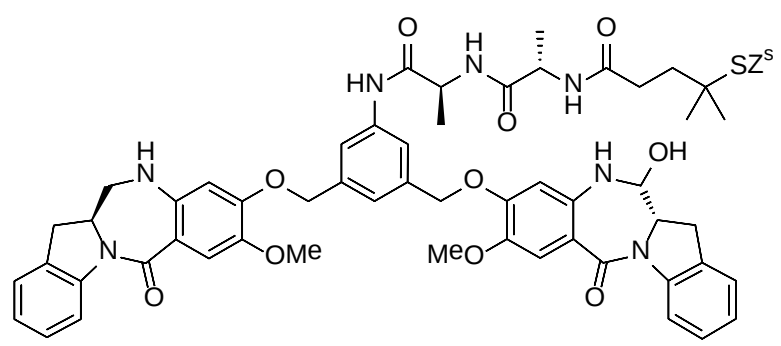
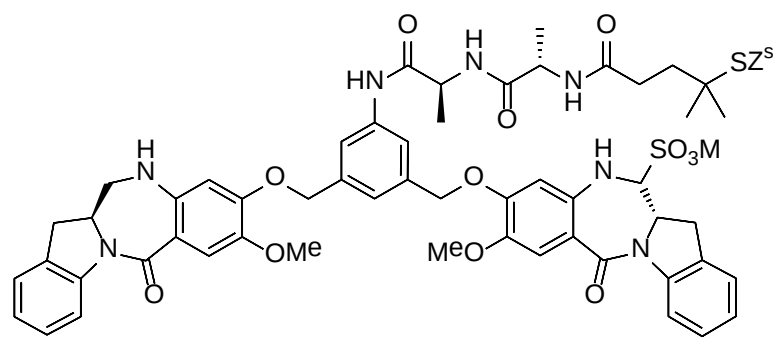
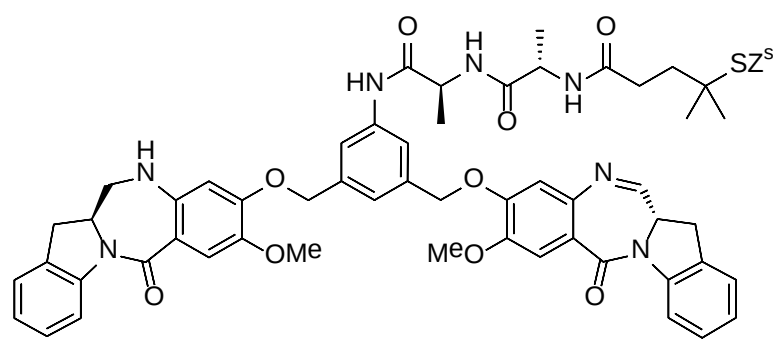
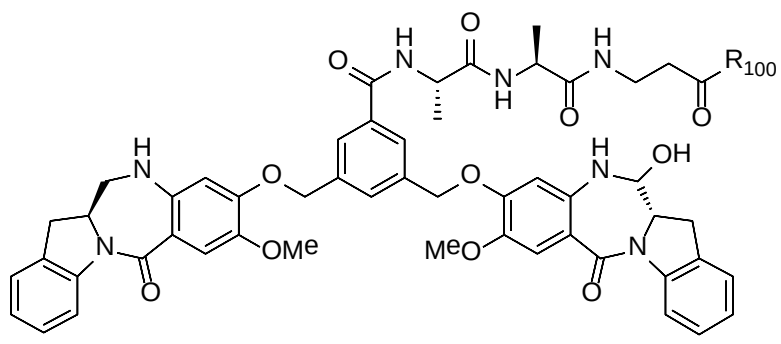
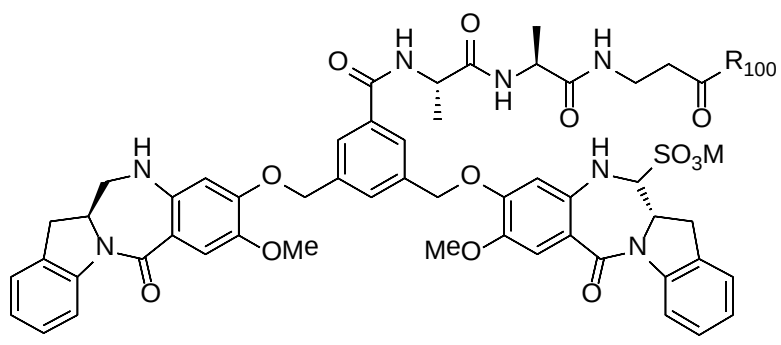


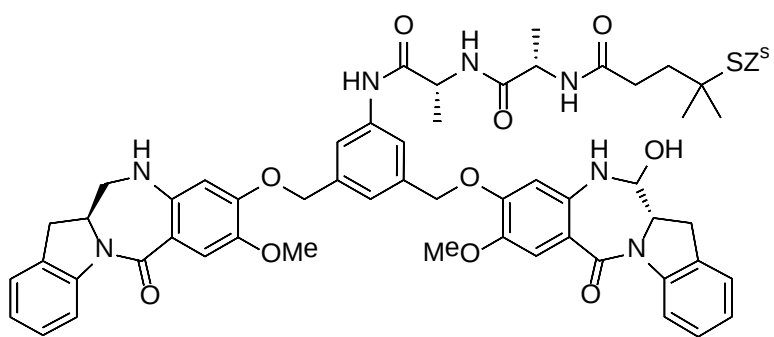








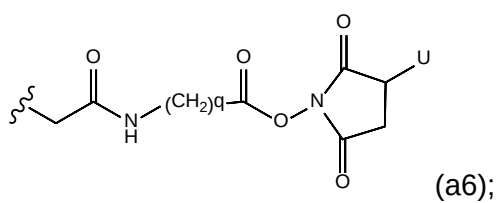
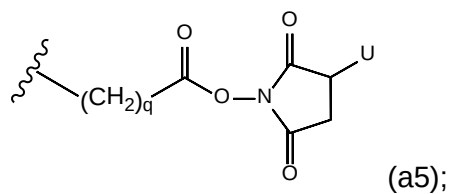
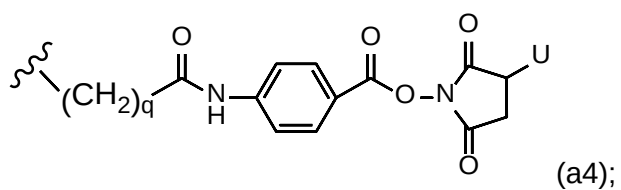
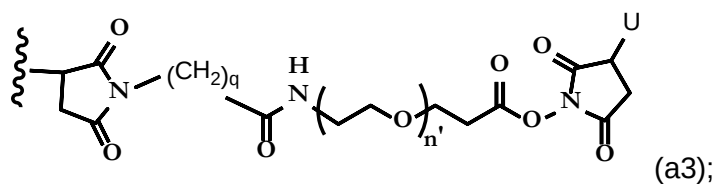
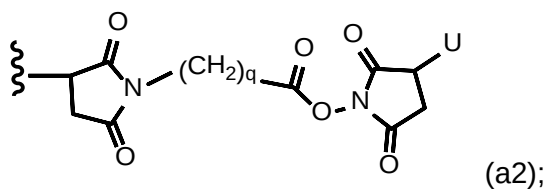
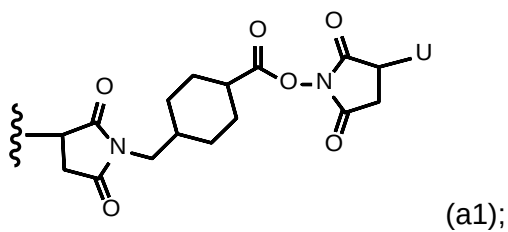


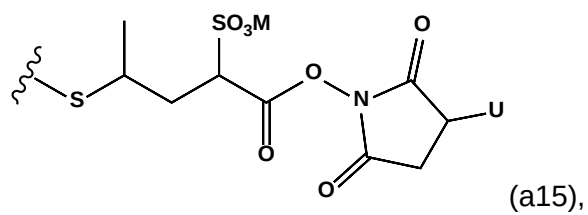
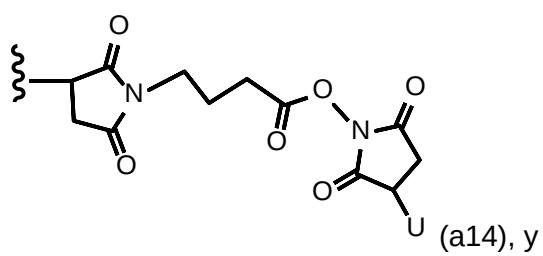
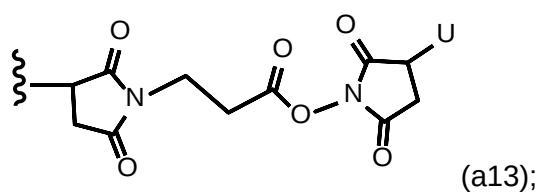
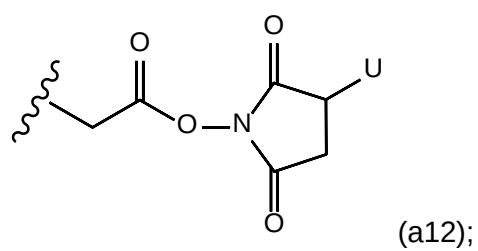
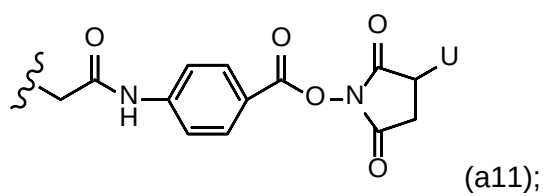
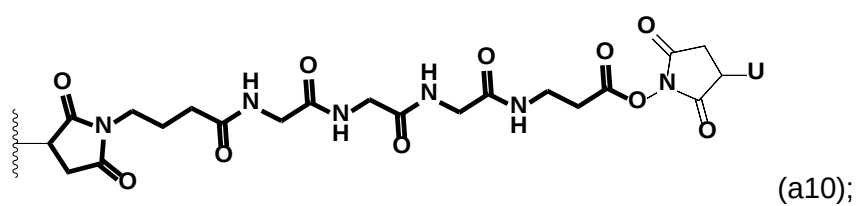
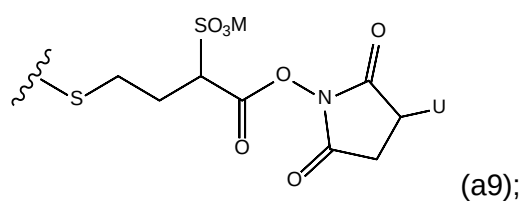
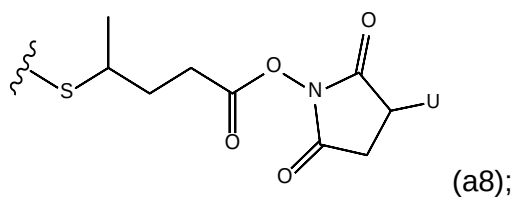
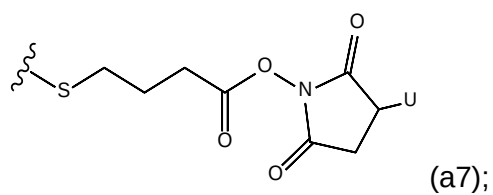


o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:



Z^s es $-\text{H}$, $-\text{SR}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{d1}$ o se selecciona de cualquiera de las siguientes fórmulas:





en donde:

q es un entero entre 1 y 5;

n' es un entero de 2 a 6;

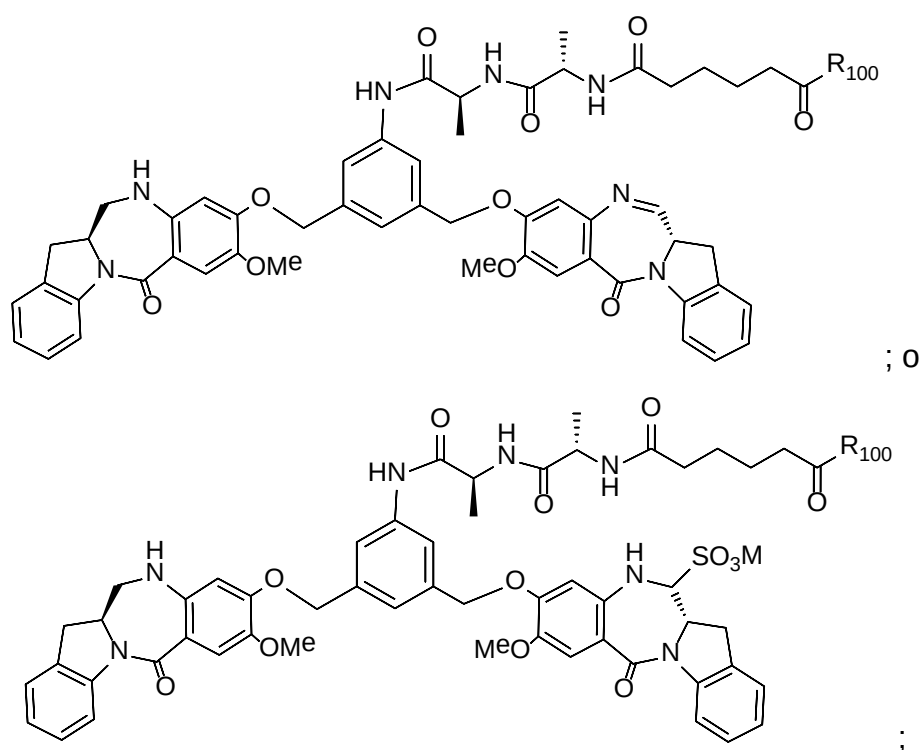
U es $-H$ o SO_3M ; y

R^d es un alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono o se selecciona de fenilo, nitrofenilo, dinitrofenilo, carboxinitrofenilo, piridilo y nitropiridilo;

y

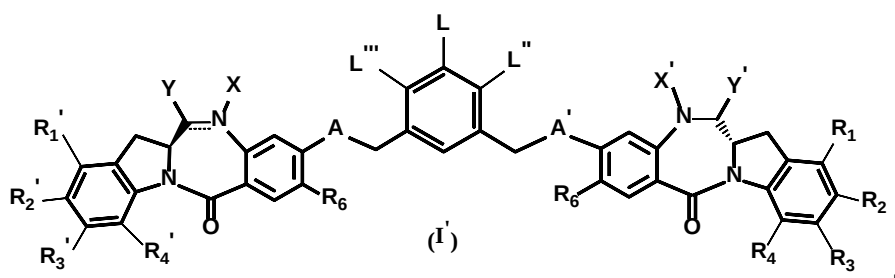
R^{d1} es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

10. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un conjugado que comprende un compuesto citotóxico y un agente de unión celular (CBA), en donde el compuesto citotóxico está covalentemente unido al CBA, y, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

la doble línea == entre N y C representa un enlace simple o un enlace doble, con la condición de que cuando es un enlace doble, X está ausente e Y es -H, y cuando es un enlace simple, X es -H, Y es -OH o -SO₃M;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₁', R₂', R₃' y R₄' son todos -H;

R₆ es -OMe;

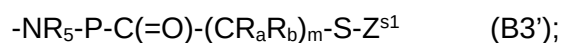
X' e Y' son ambos -H;

A y A' son -O-; y

M es H, Na⁺ o K⁺;

L'' y L''' son ambos H;

L' está representado por la siguiente fórmula:



donde:

R₅ es H o Me;

P es un péptido que contiene entre 2 y 5 residuos de aminoácidos;

J' es -C(=O)-;

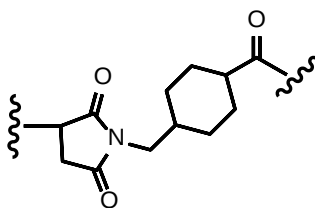
R_a y R_b son H;

m es un entero entre 1 y 6;

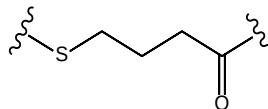
m' es 0 o 1;

Cy es ciclohexano;

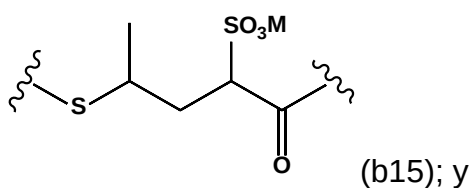
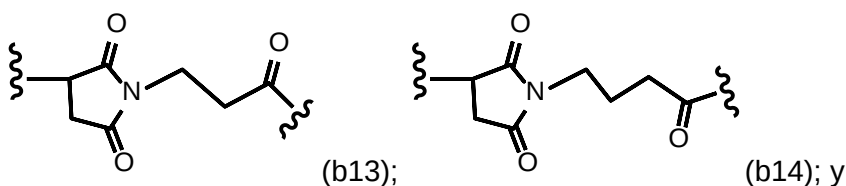
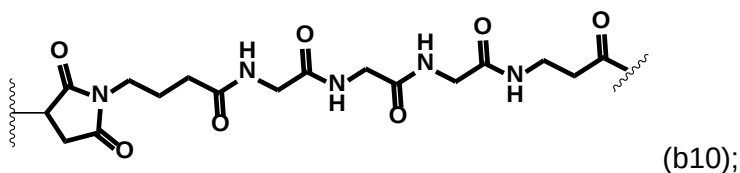
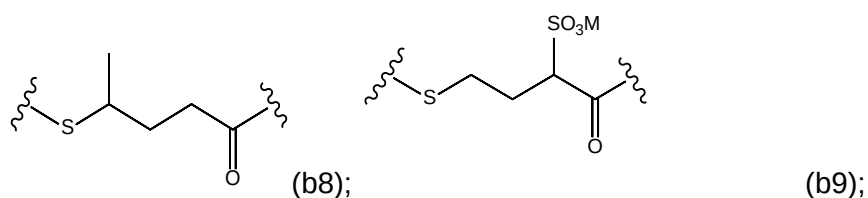
Z^{S1} se selecciona entre cualquiera de las siguientes fórmulas:



(b1);



(b7);



donde el CBA se selecciona del grupo que consiste en:

i) un anticuerpo anti-receptor de folato que comprende:

a) una CDR1 de cadena pesada de SEQ ID NO:1, una CDR2 de cadena pesada de SEQ ID NO:7, y una CDR3 de cadena pesada de SEQ ID NO:3, y

b) una CDR1 de cadena liviana de SEQ ID NO:4, una CDR2 de cadena liviana de SEQ ID NO:5, y una CDR3 de cadena liviana de SEQ ID NO:6;

ii) un anticuerpo anti-CD33 que comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23, y

b) una cadena liviana de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24;

iii) un anticuerpo anti-CD19 que comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19, y

b) una cadena liviana de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20; y

iv) un anticuerpo anti-Muc1 que comprende:

a) una cadena pesada de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21, y

b) una cadena liviana de inmunoglobulina que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22.

12. El conjugado de la reivindicación 11 caracterizado porque $-(CR_aR_b)_m-$ es $-(CH_2)_m-C(Me_2)-$ y m es un entero entre 1 y 5.

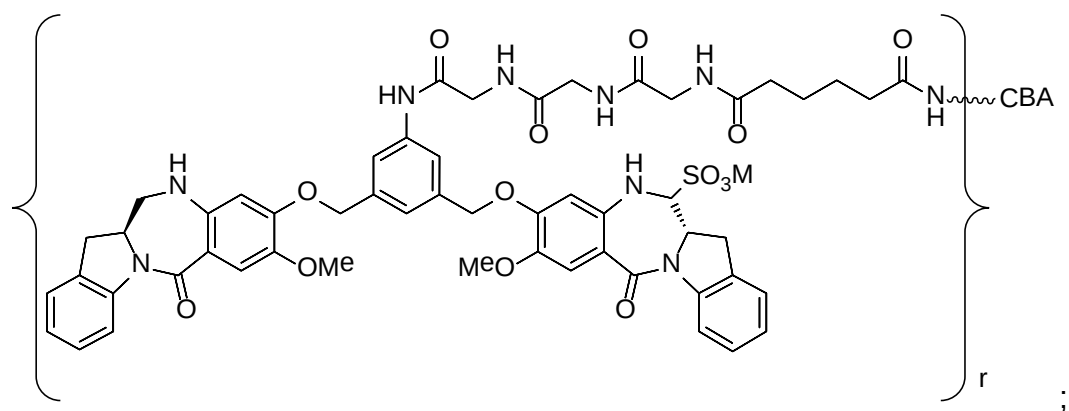
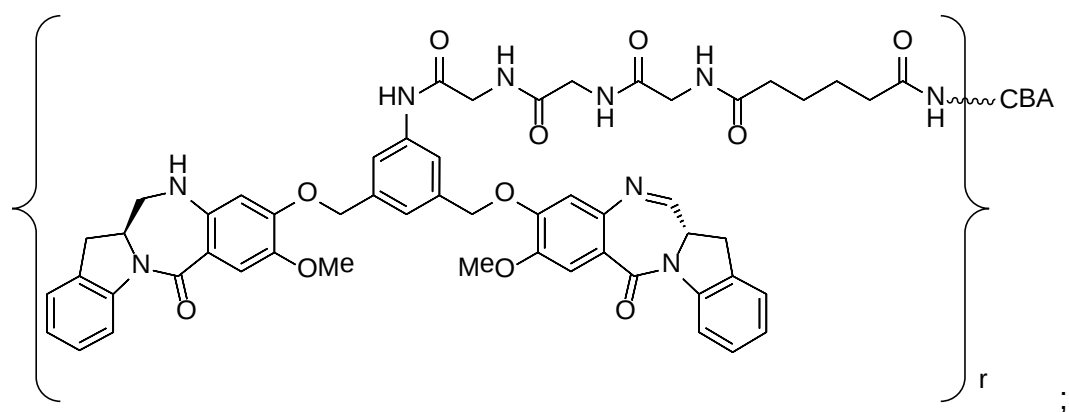
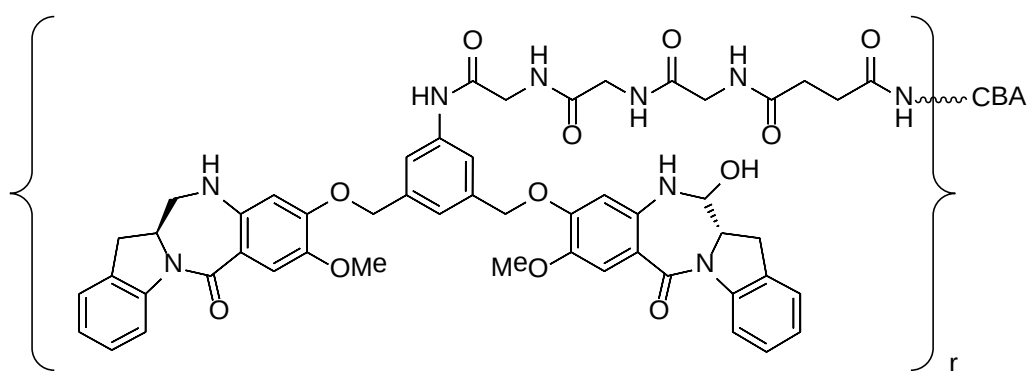
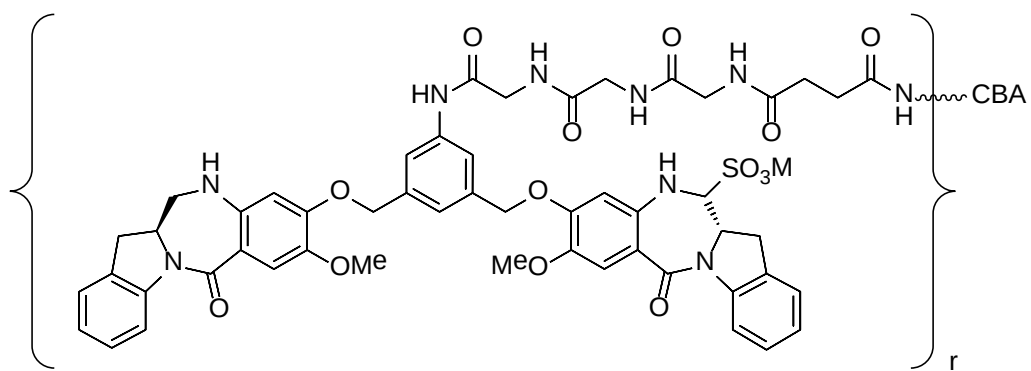
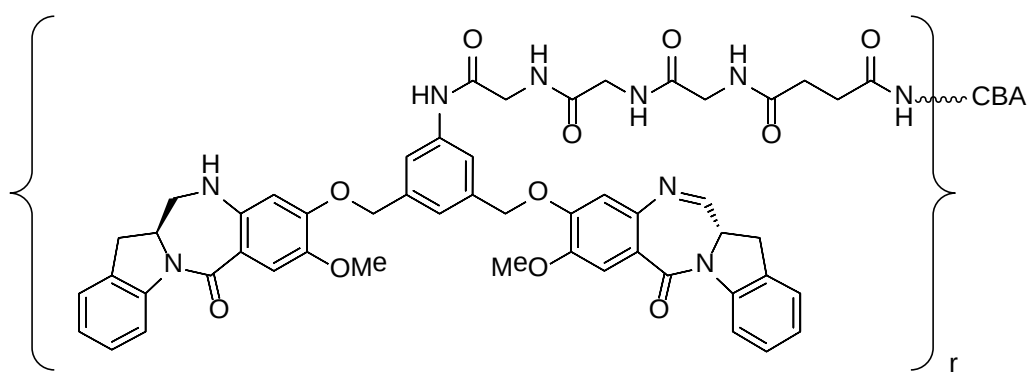
13. El conjugado de la reivindicación 11 o 12 caracterizado porque P se selecciona de Gly-Gly-Gly, Ala-Val, Val-Ala, Val-Cit, Val-Lys, Phe-Lys, Lys-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp, Cit, Phe-Ala, Phe-N⁹-tosil-Arg, Phe-N⁹-nitro-Arg, Phe-Phe-Lys, D-Phe-Phe-Lys, Gly-Phe-Lys, Leu-Ala-Leu, Ile-Ala-Leu, Val-Ala-Val, Ala-Leu-Ala-Leu, β -Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Phe-Leu-Gly, Val-Arg, Arg-Val, Arg-Arg, Val-D-Cit, Val-D-Lys, Val-D-Arg, D-Val-Cit, D-Val-Lys, D-Val-Arg, D-Val-D-Cit, D-Val-D-Lys, D-Val-D-Arg, D-Arg-D-Arg, Ala-Ala, Ala-D-Ala, D-Ala-Ala, D-Ala-D-Ala, Ala-Met y Met-Ala.

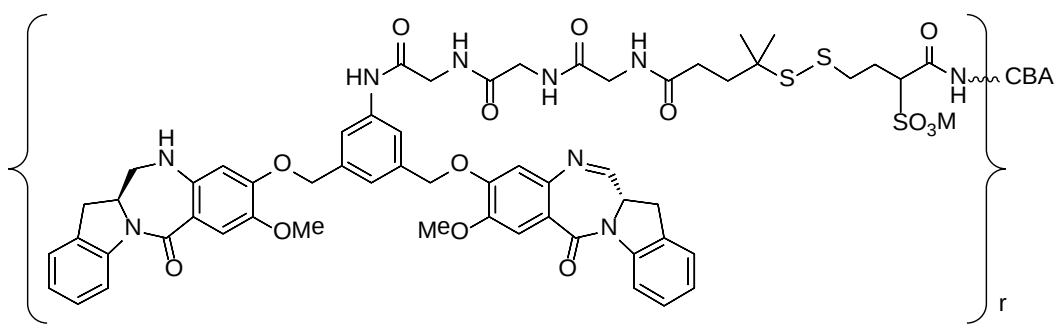
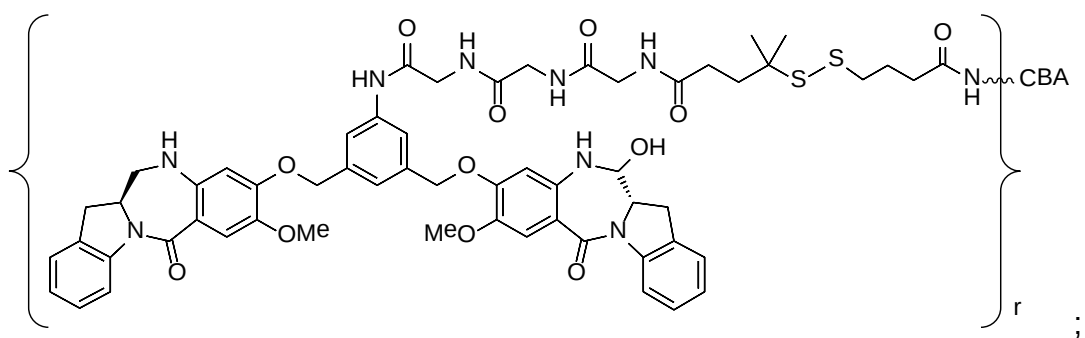
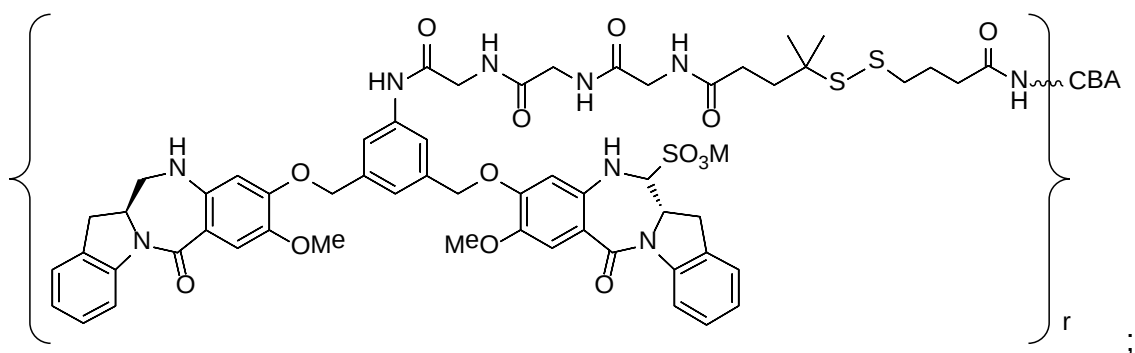
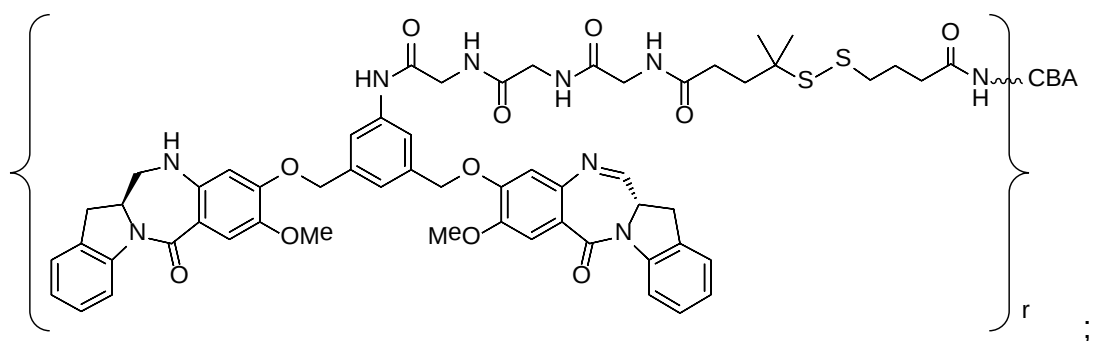
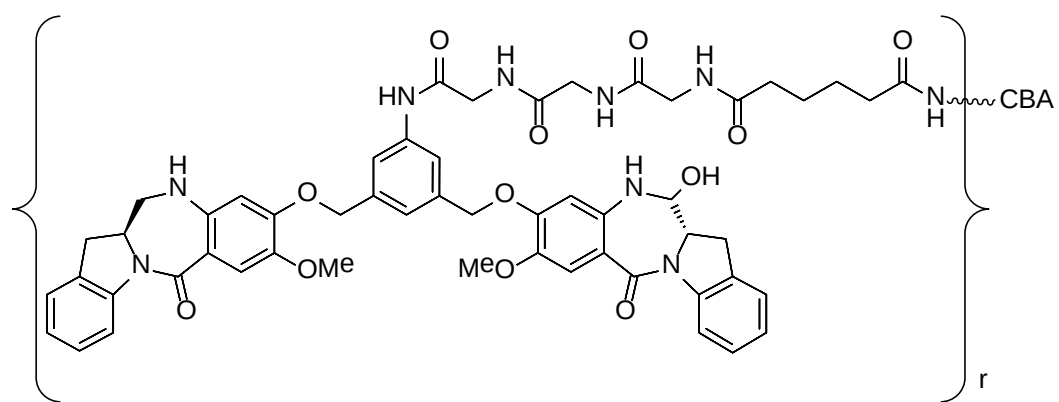
14. El conjugado de la reivindicación 13 caracterizado porque P es Gly-Gly-Gly, Ala-Val, Ala-Ala, Ala-D-Ala, D-Ala-Ala y D-Ala-D-Ala.

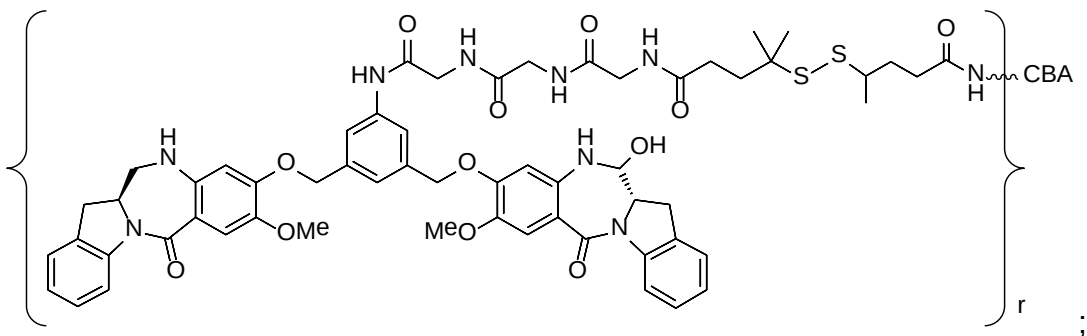
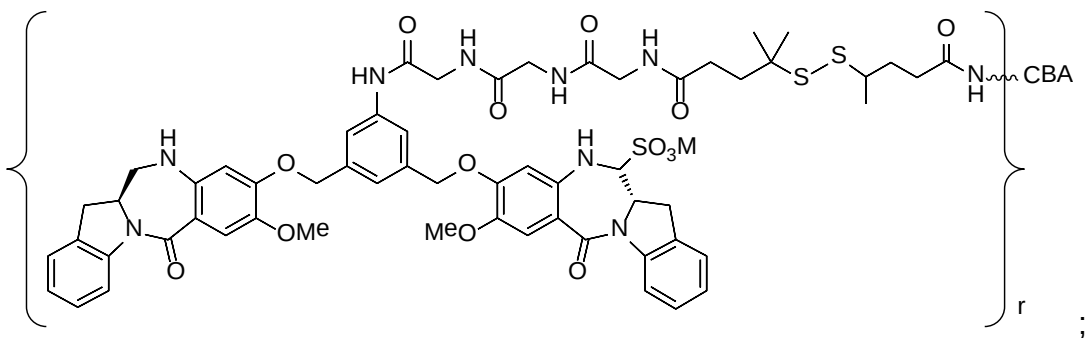
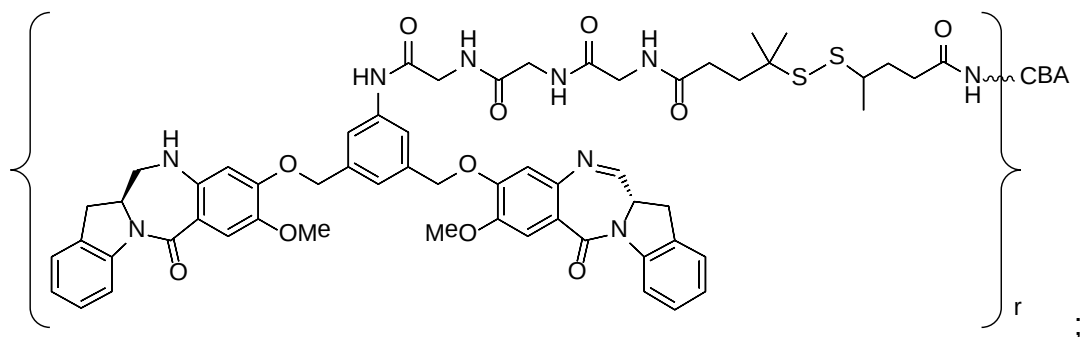
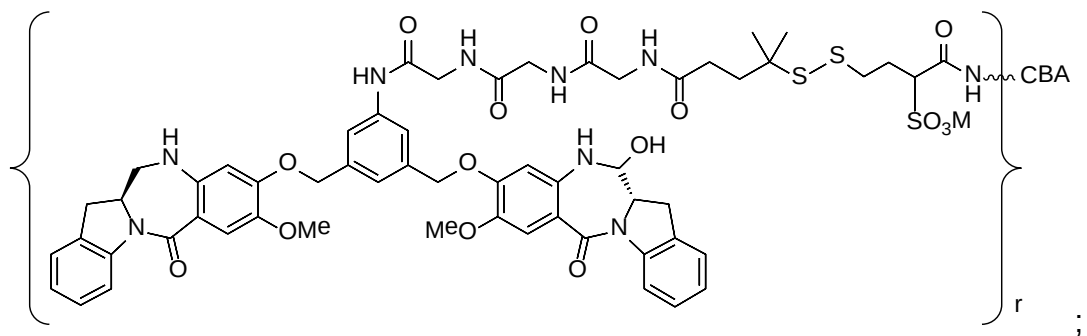
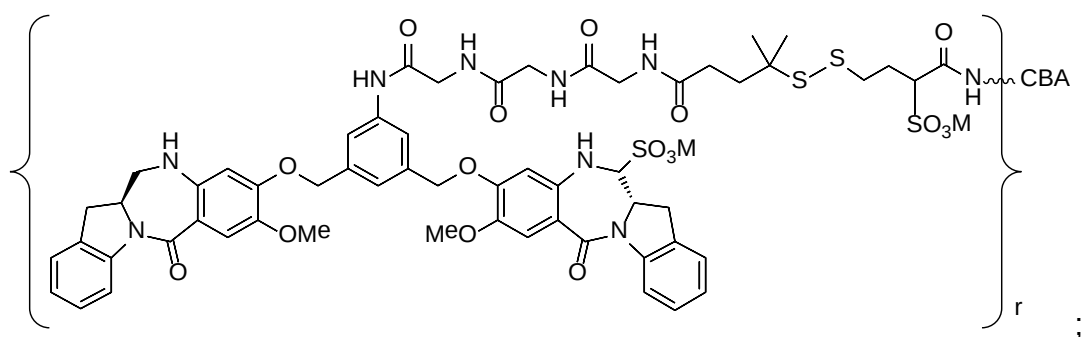
15. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 11-14 caracterizado porque la línea doble $\equiv$ entre N y C representa un enlace doble.

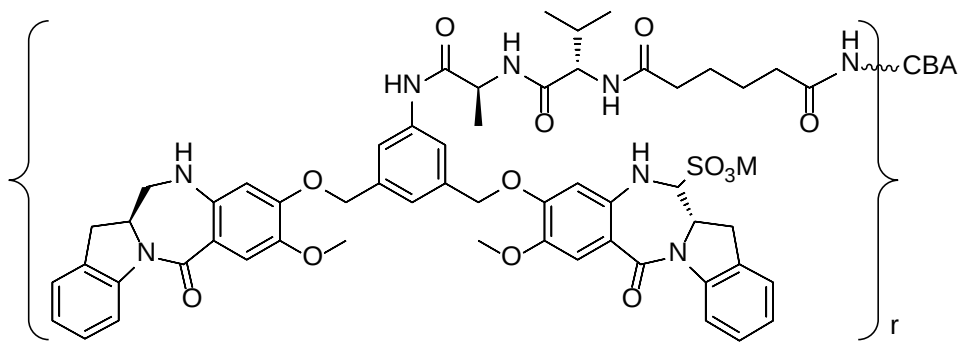
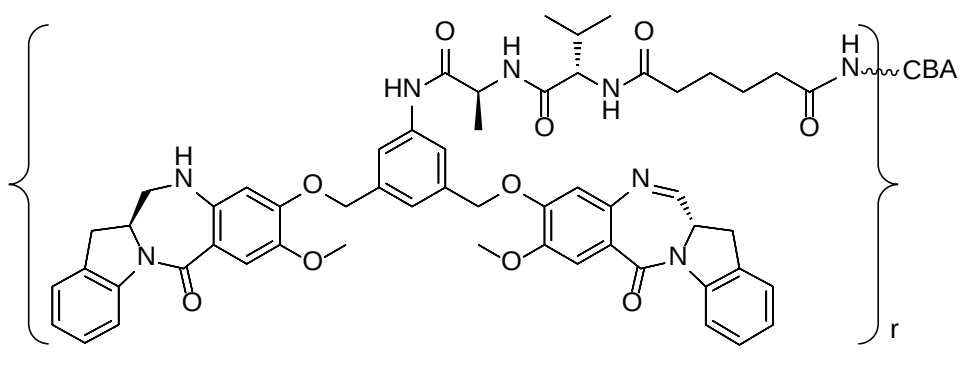
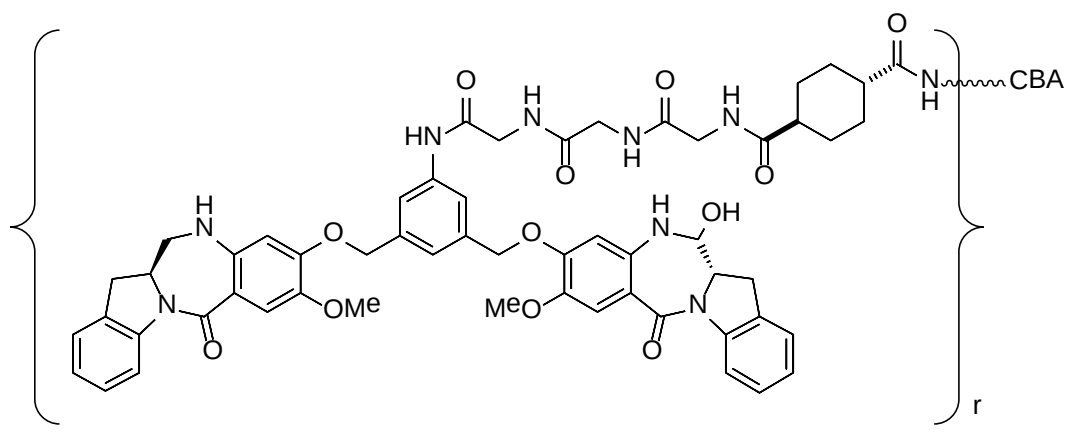
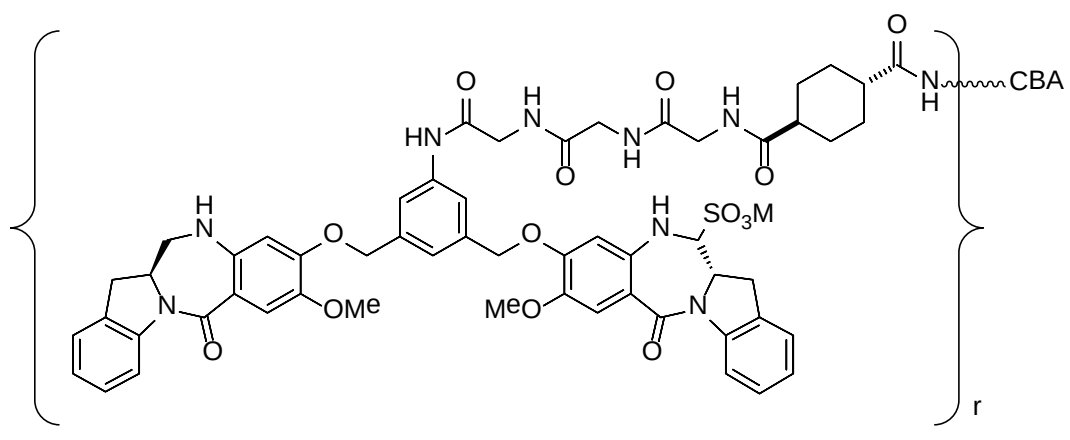
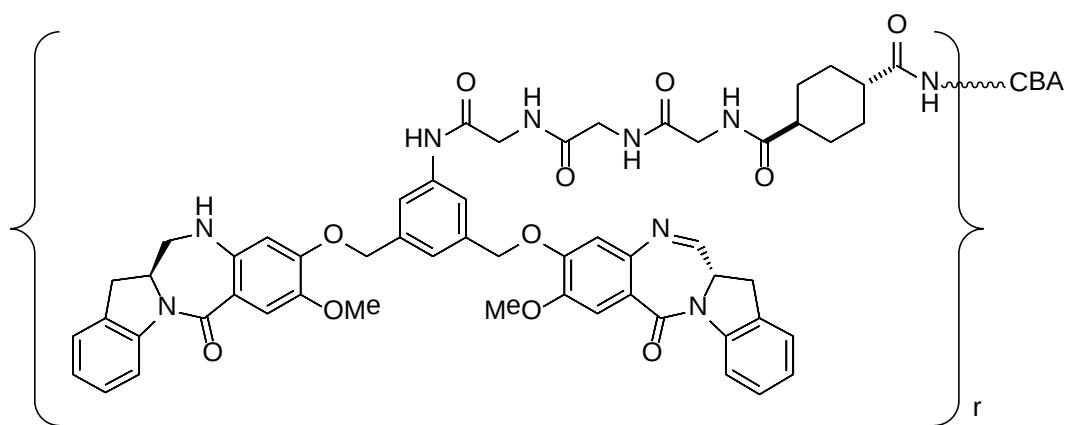
16. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 11-14 caracterizado porque enlázela línea doble $\equiv$ entre N y C representa un enlace simple, X es $-H$; e Y es $-SO_3M$.

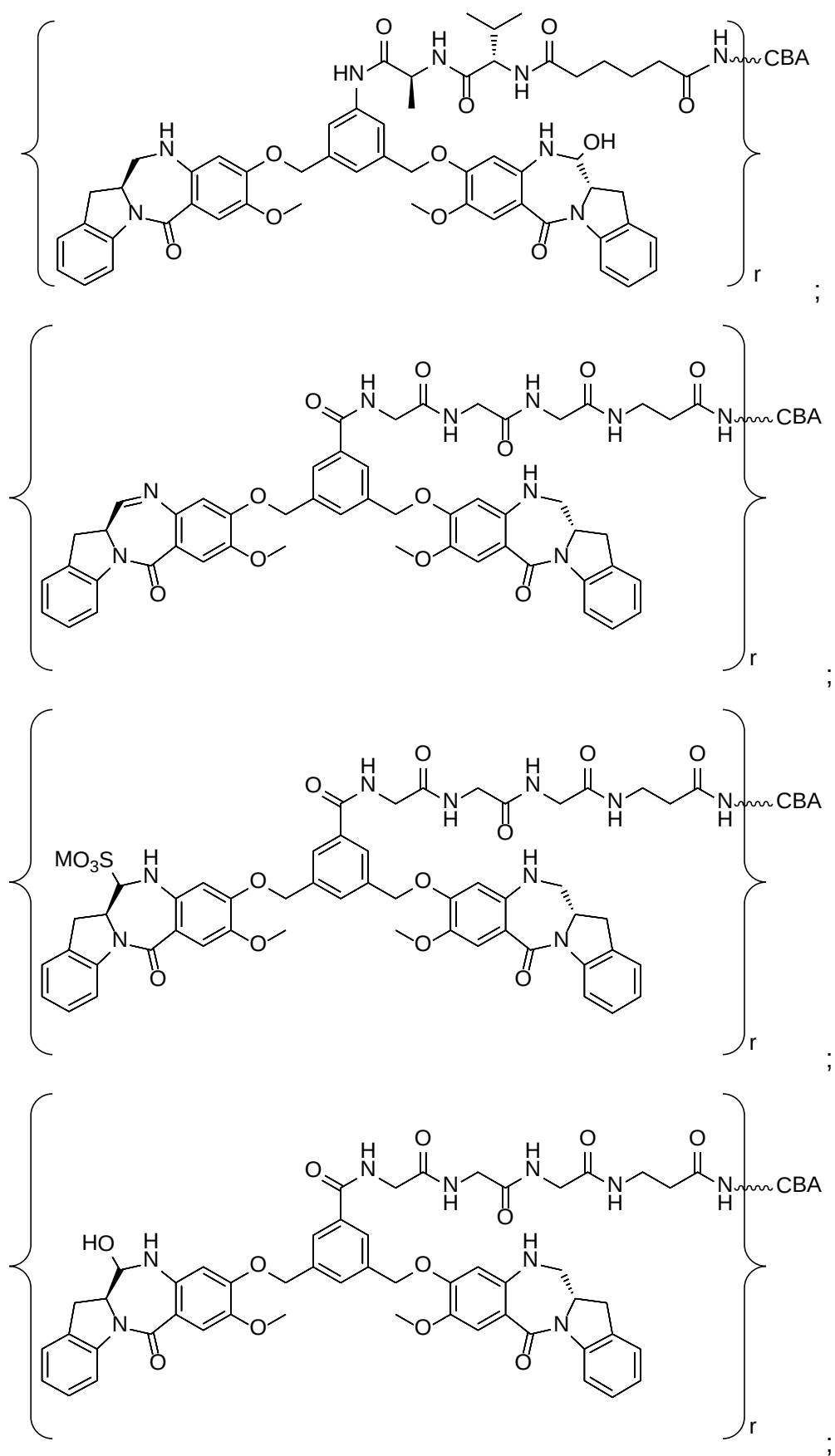
17. El conjugado de la reivindicación 11 caracterizado por que el compuesto se selecciona de cualquiera de las siguientes fórmulas:

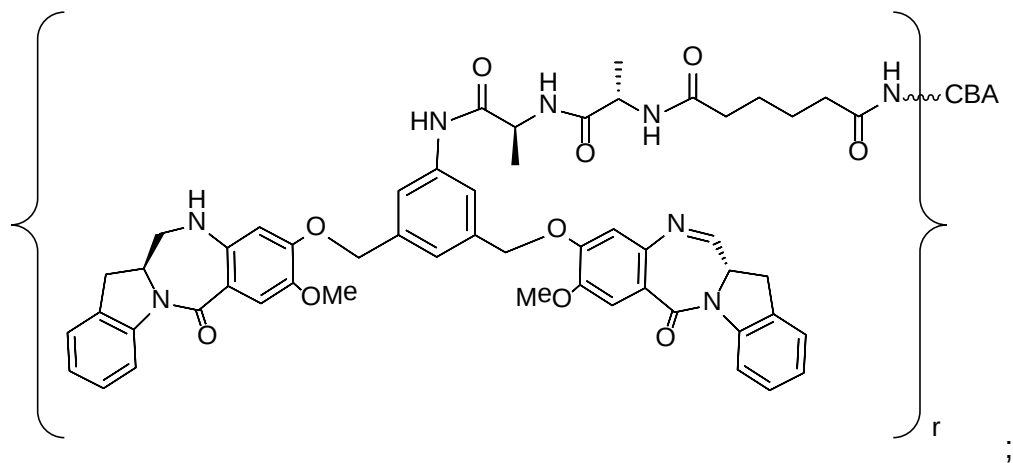
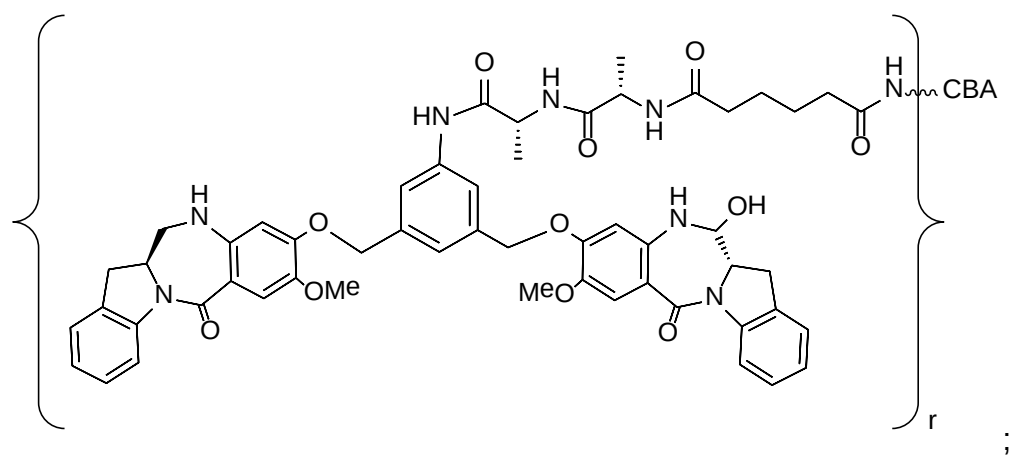
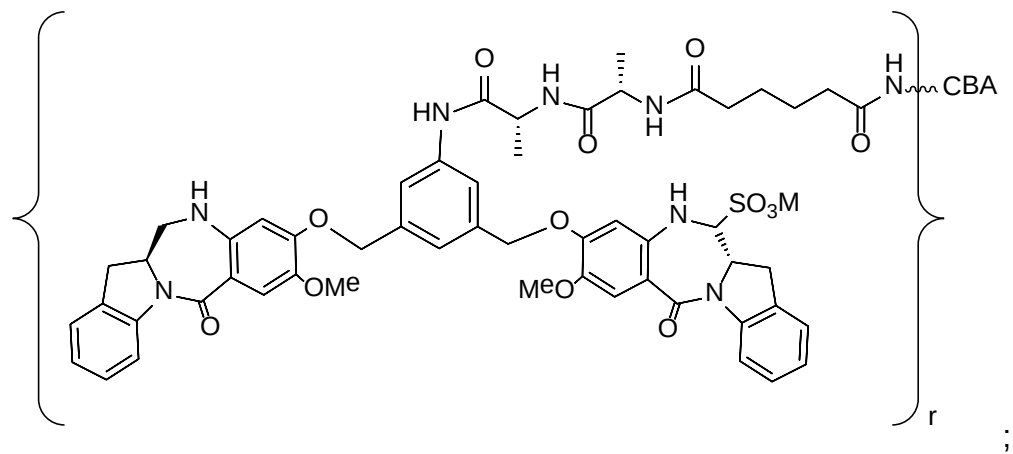
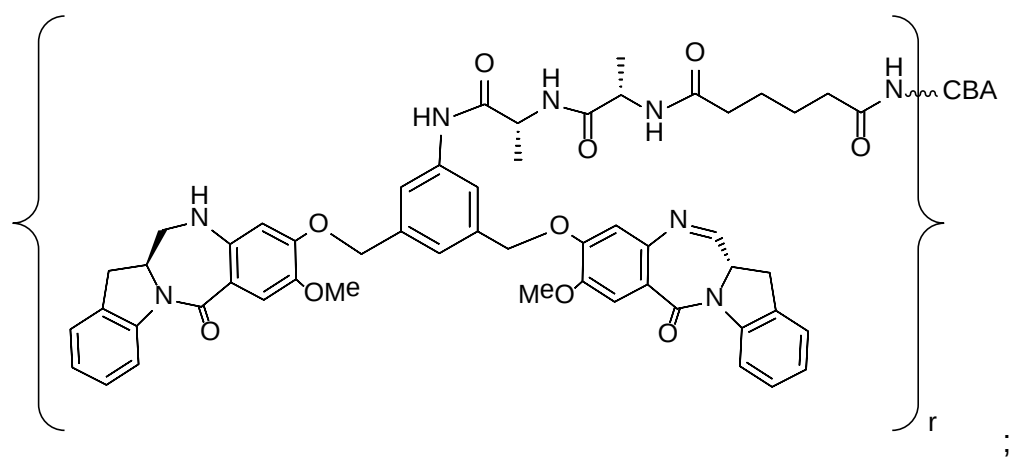


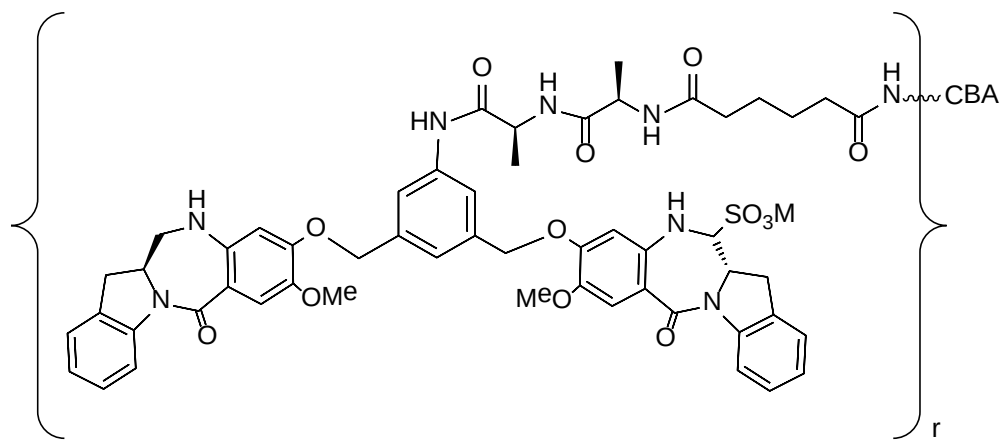
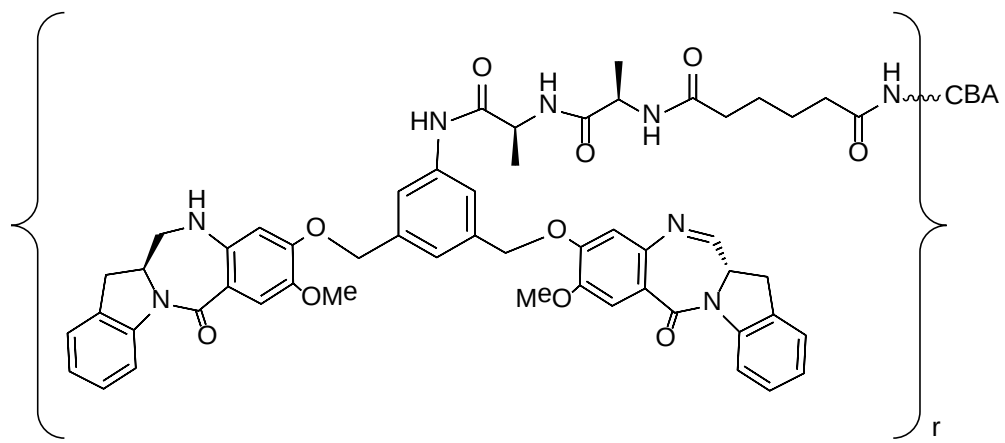
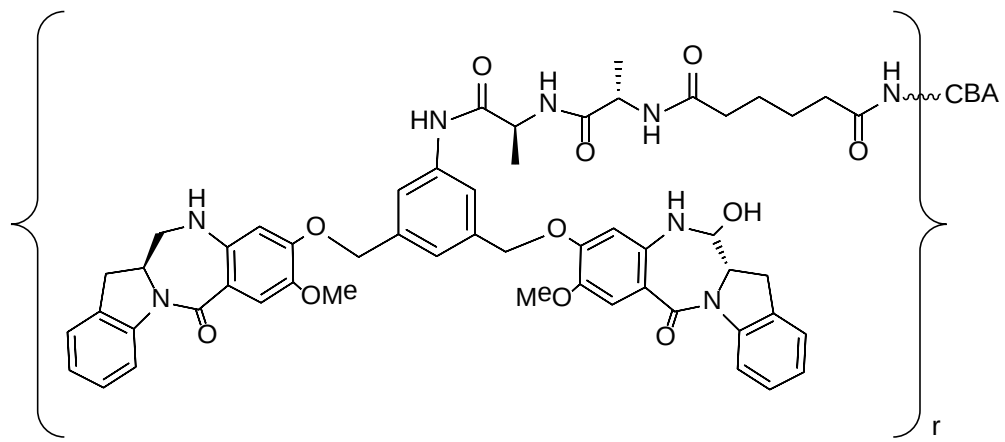
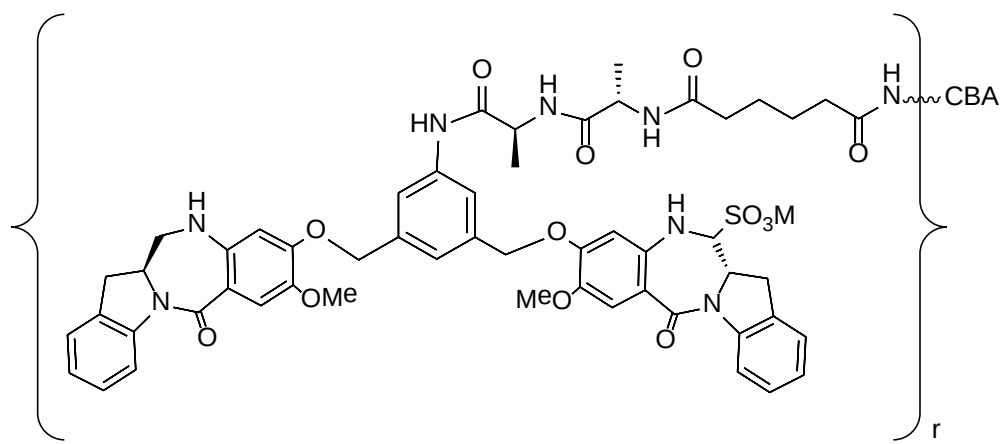


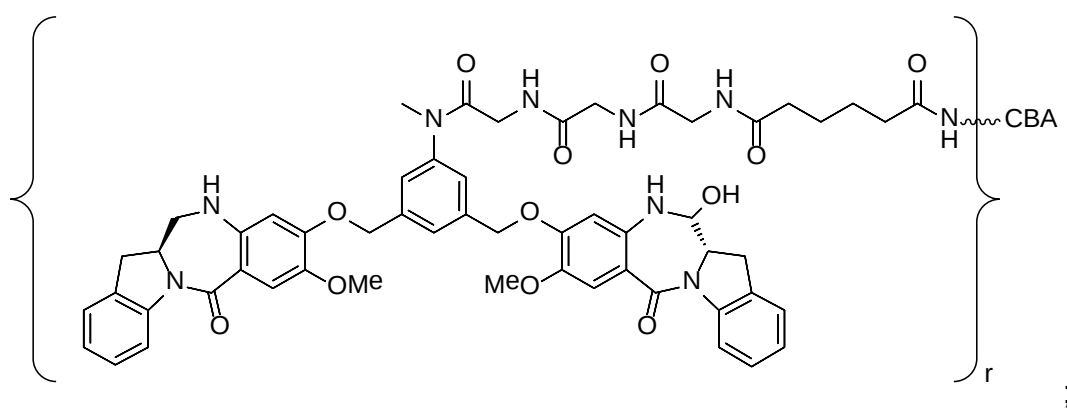
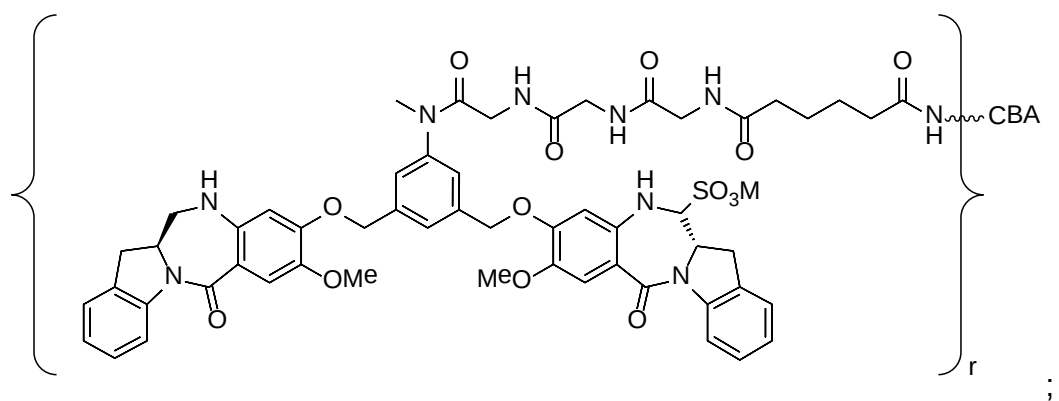
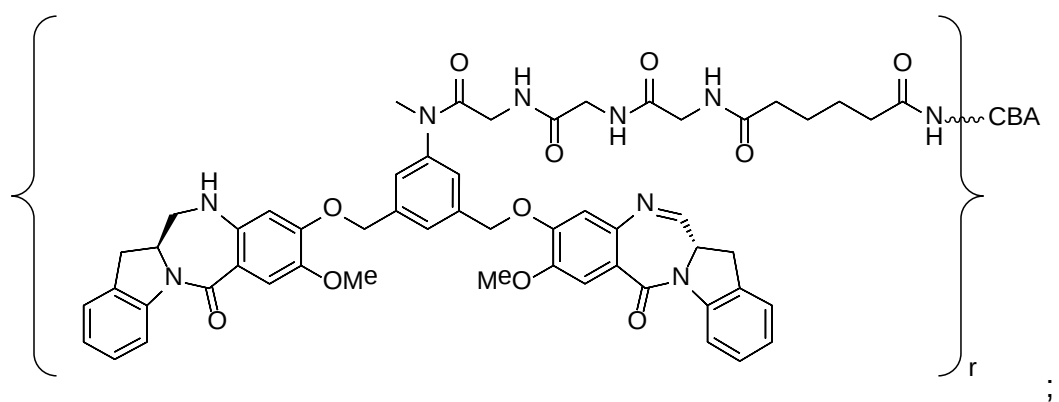
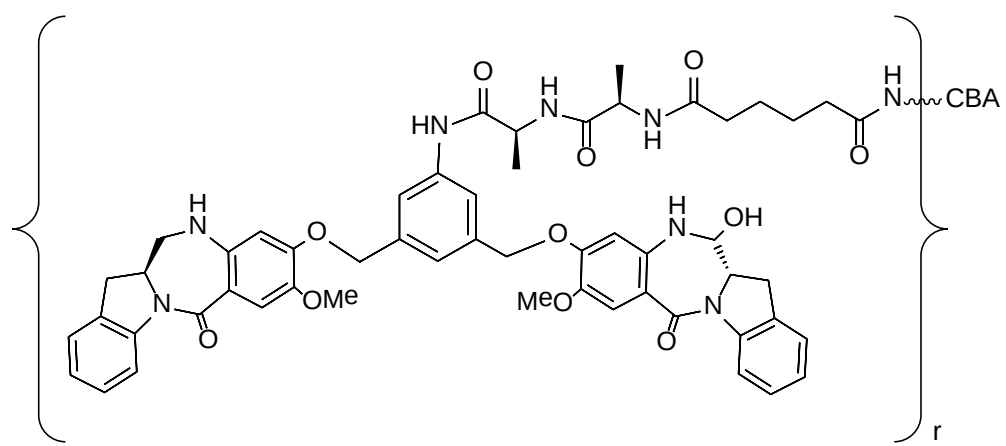


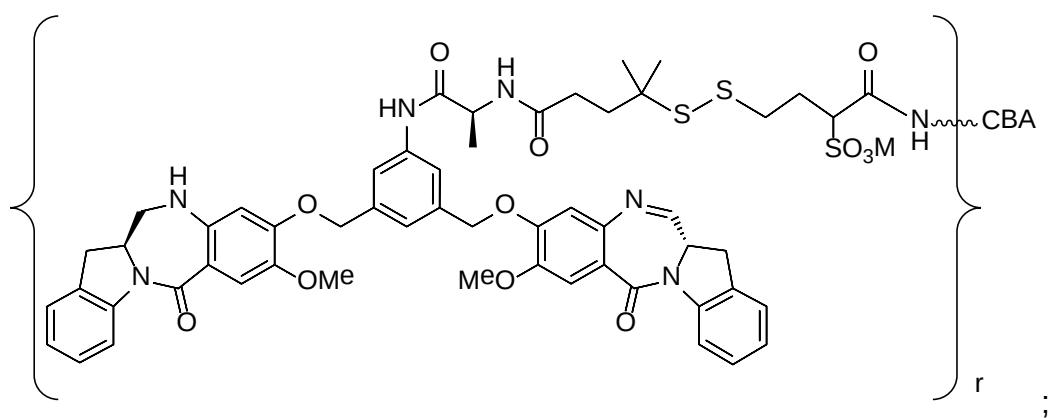
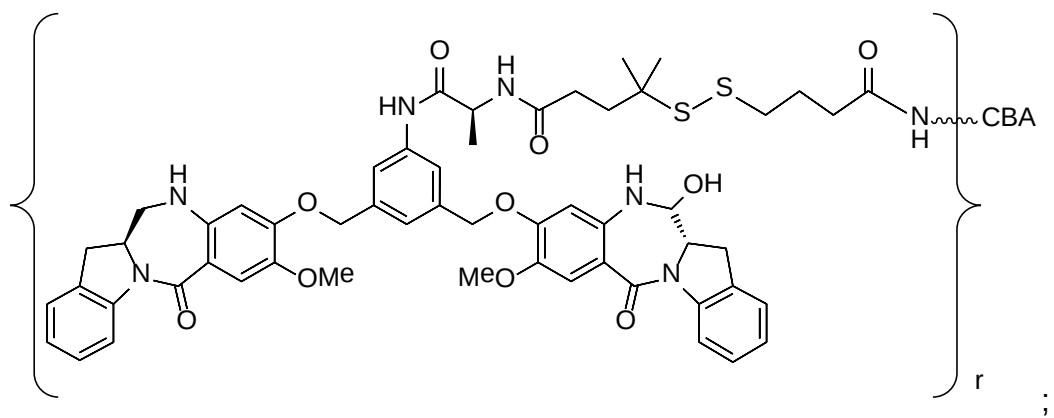
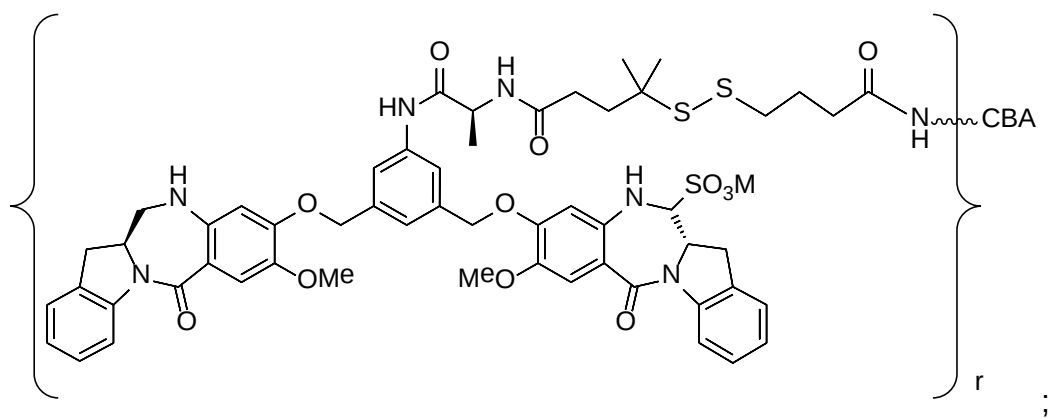
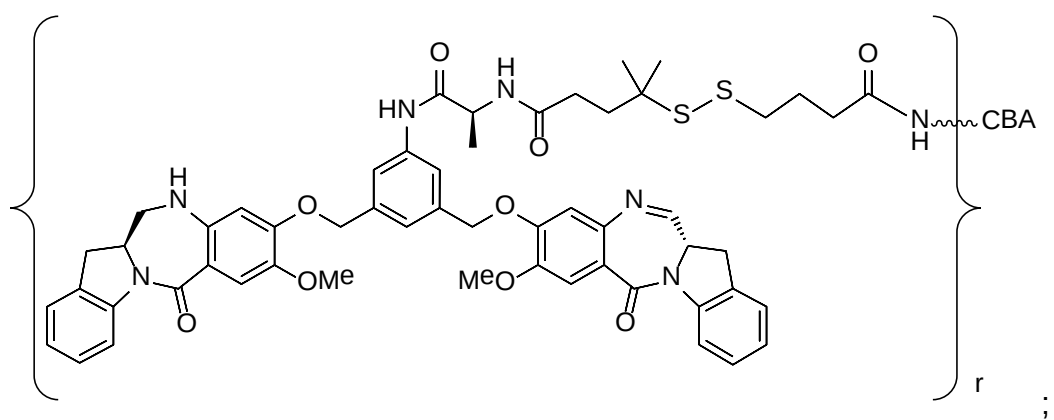


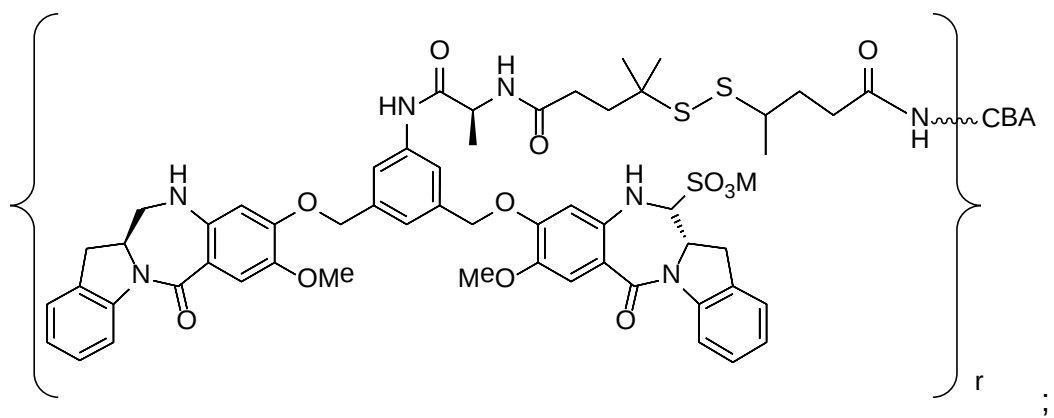
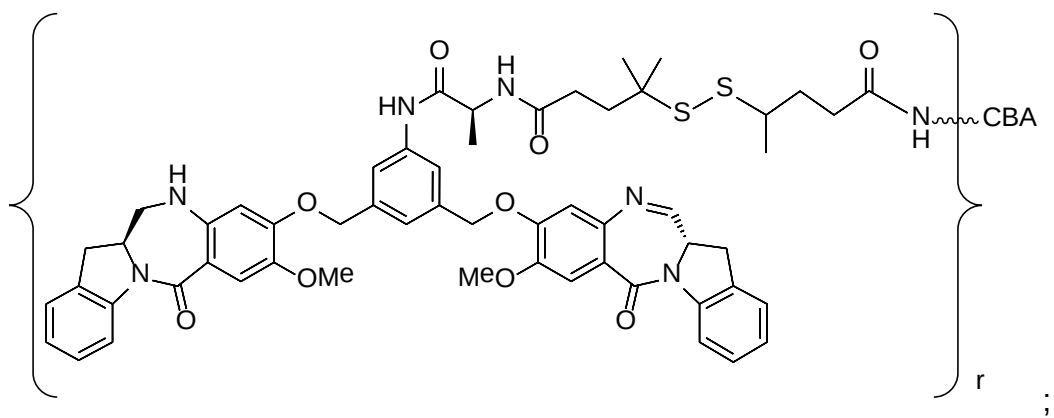
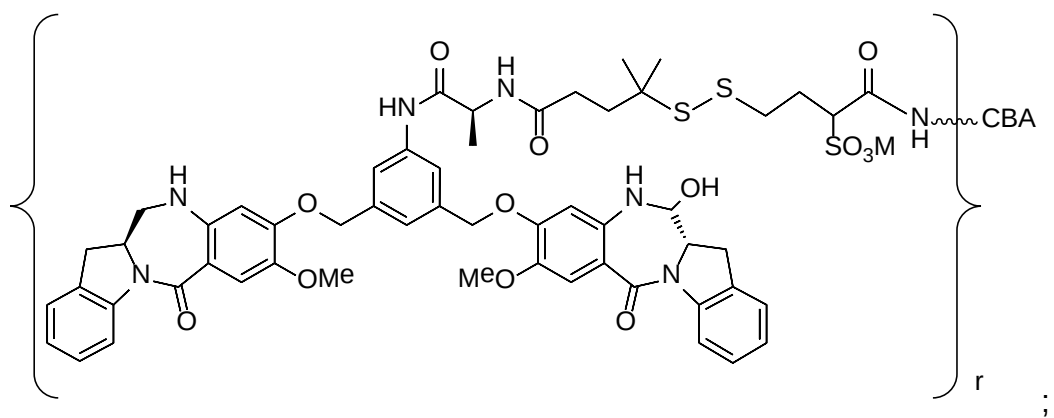
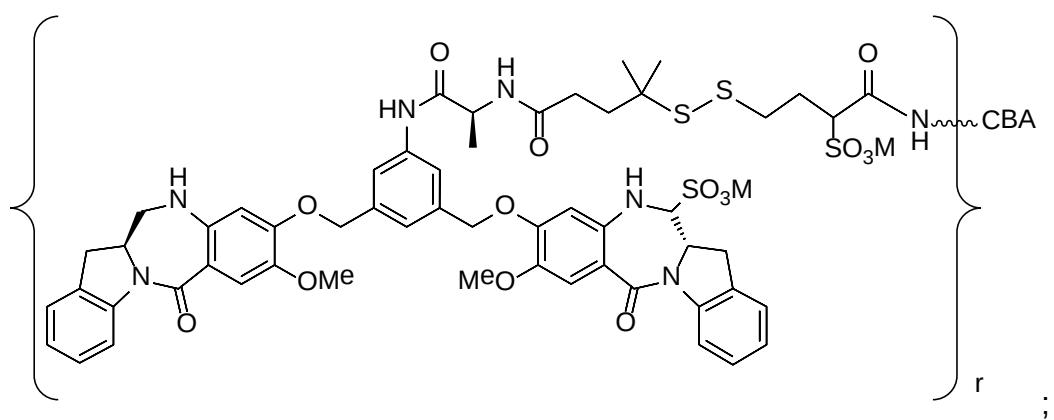


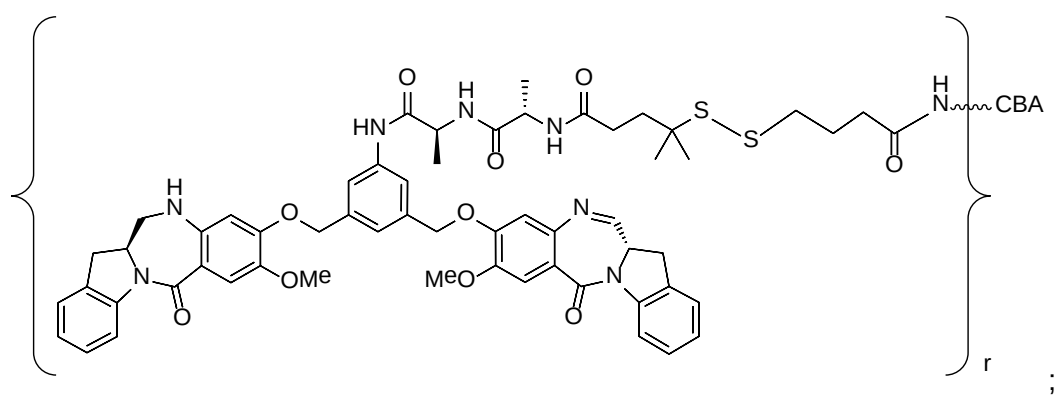
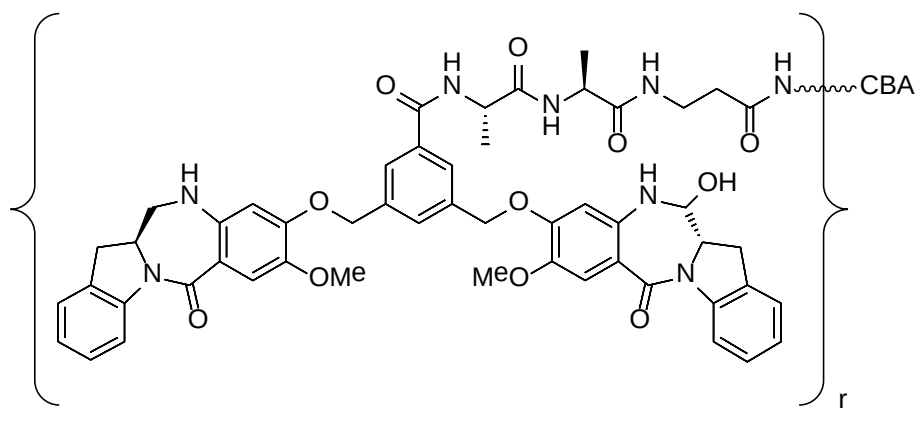
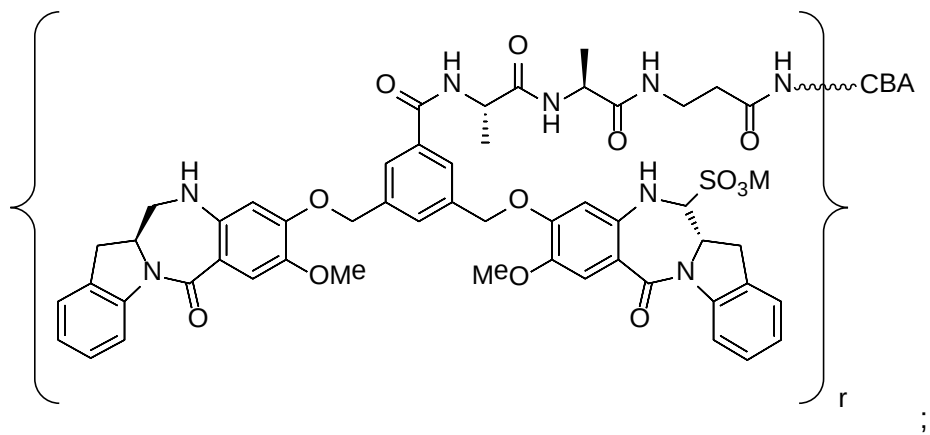
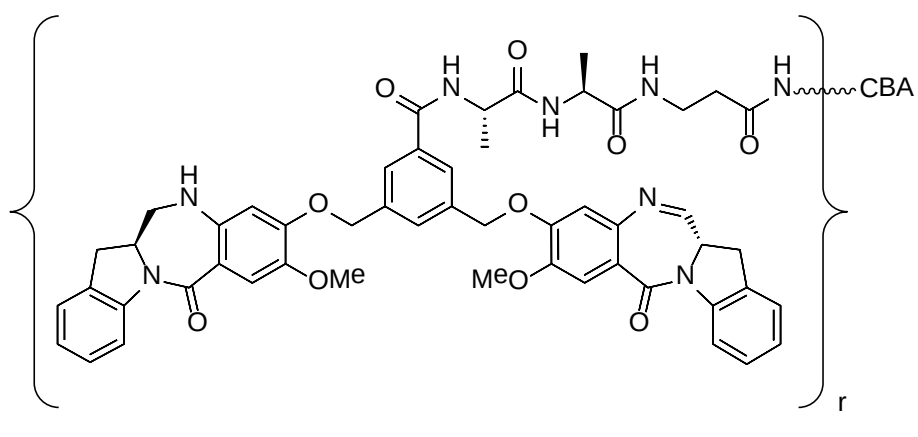


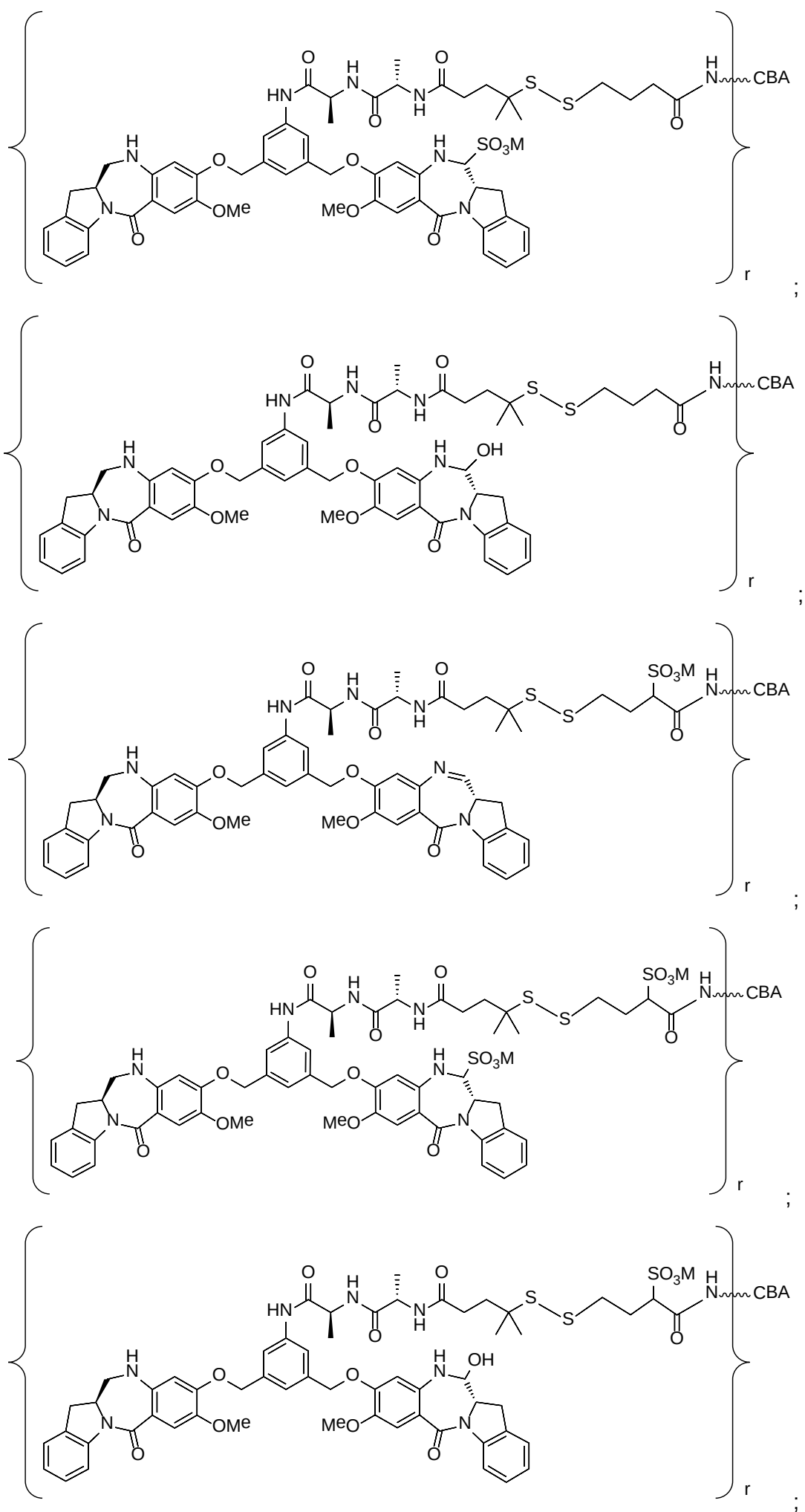


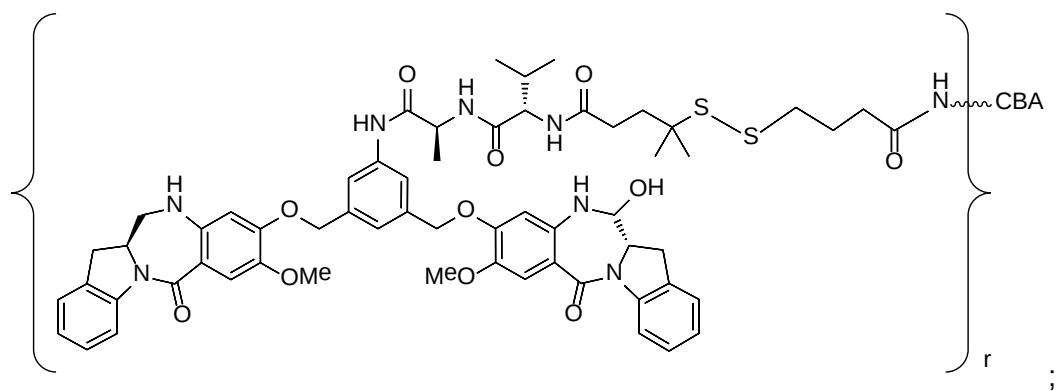
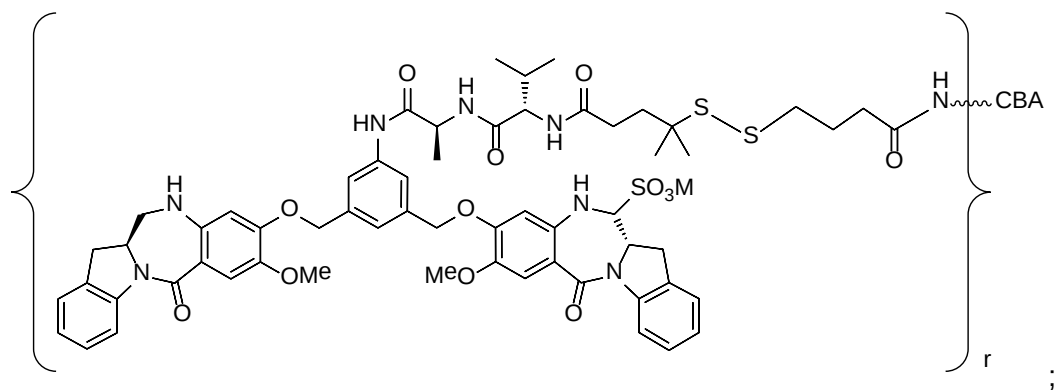
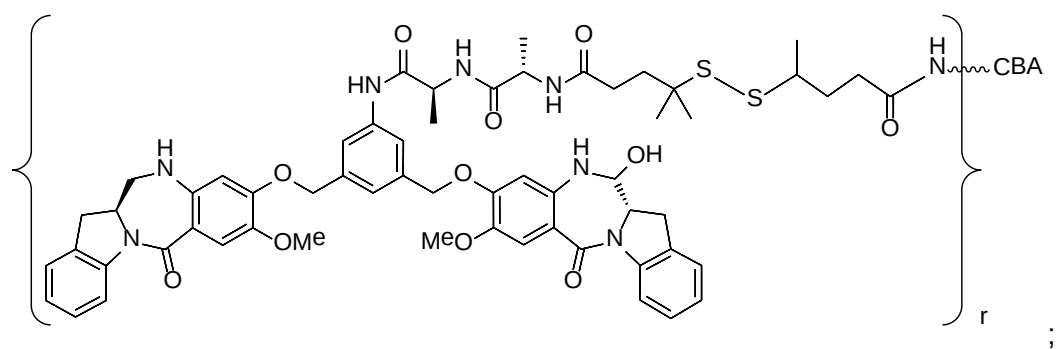
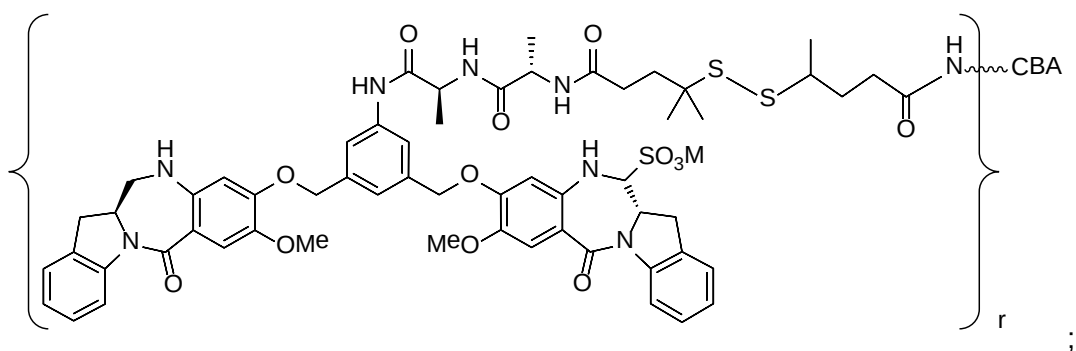
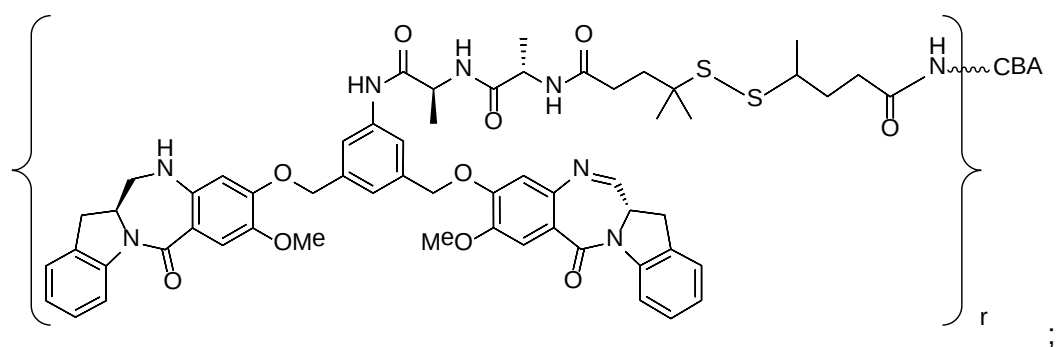


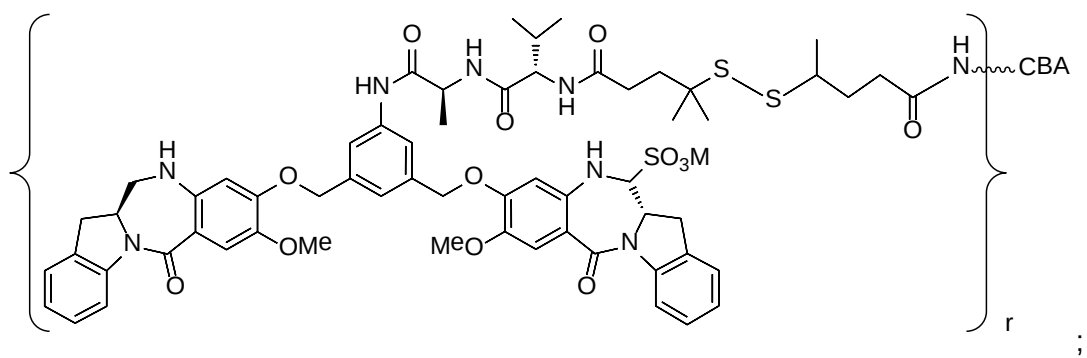
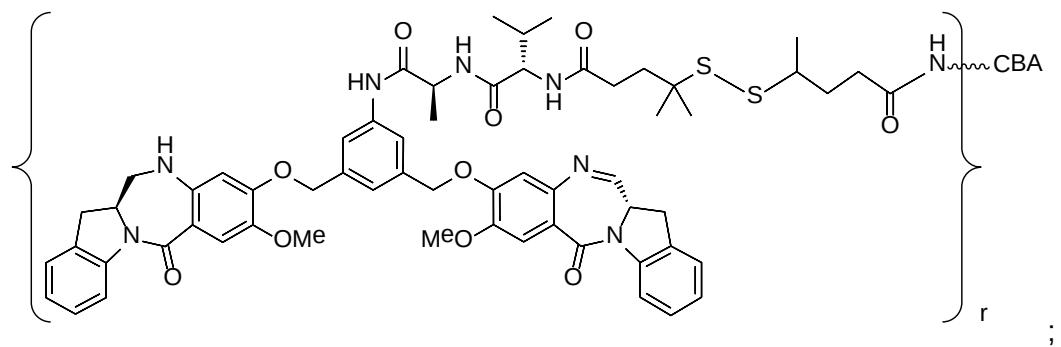
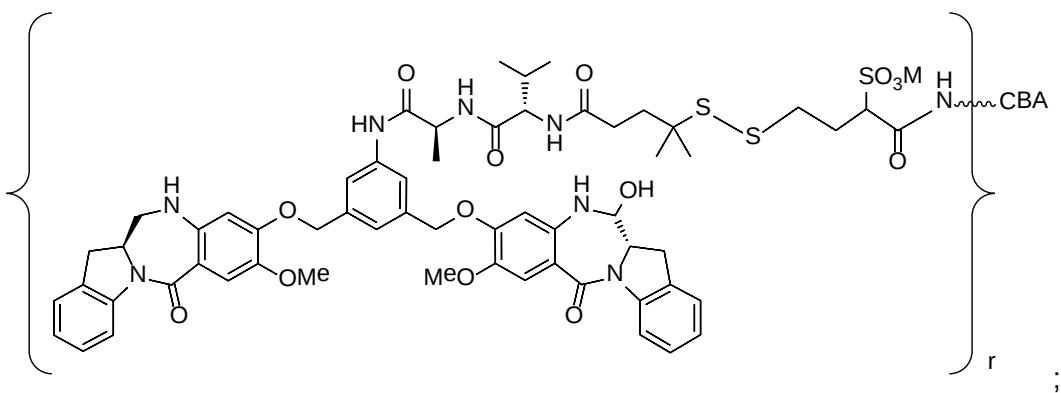
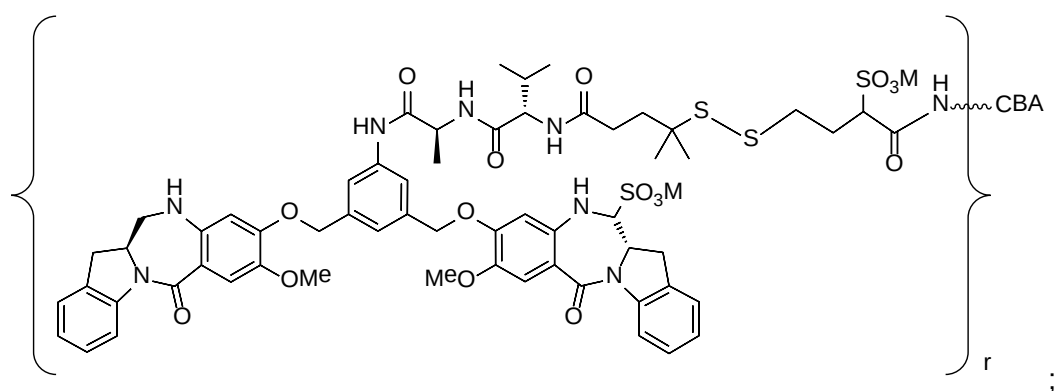
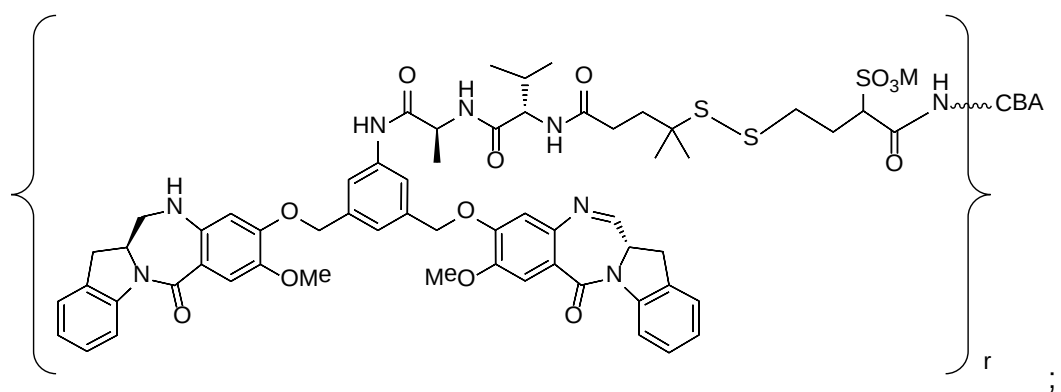


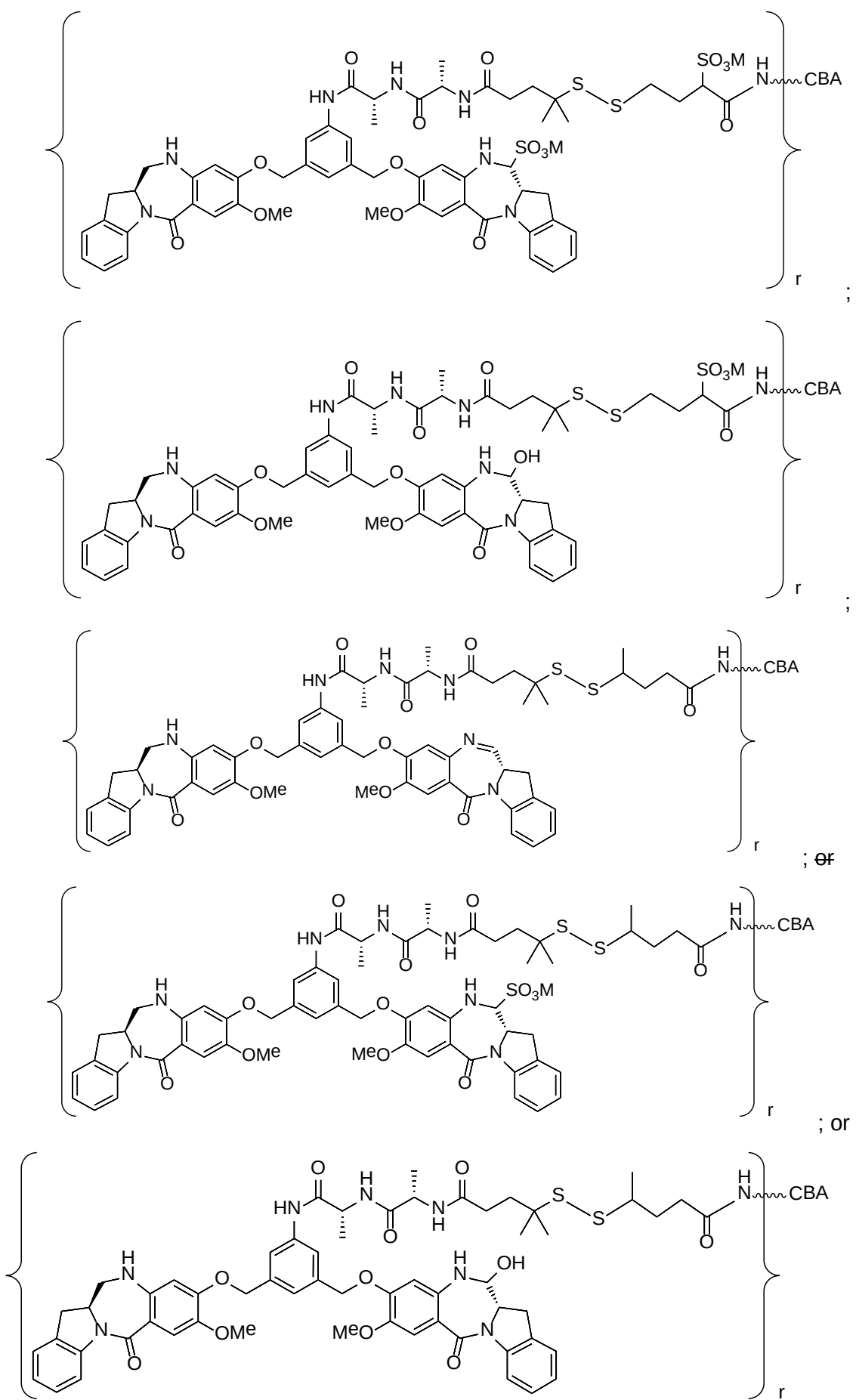












o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

r es un entero entre 1 y 10.

18. El conjugado de la reivindicación 17 caracterizado porque el anticuerpo anti-receptor de folato comprende:

- a) una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SED ID NO:11; y
- b) una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SED ID NO:12 o SEQ ID NO:13.

19. El conjugado de la reivindicación 17 caracterizado por que el anticuerpo anti-receptor de folato comprende:

- a) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8; y
- b) una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9 o SEQ ID NO:10.

20. El conjugado de la reivindicación 17 caracterizado por que el anticuerpo anti-receptor de folato comprende:

- a) una cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8; y
- b) una cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10.

21. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 11-20 y un portador farmacéuticamente aceptable.