

P-12117

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2016/0000099**
Solicitud de patente a nombre de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED** y **SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de las sociedades **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED** y **SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY**, domiciliadas en Tokio, Japón, Solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **15104** notificado electrónicamente el 24 de octubre de 2017, relacionado con concepto técnico de fondo, atentamente me permito informar que, 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, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Título

De acuerdo con la objeción realizada, se informa que se modificó el título con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada. De esta manera, el título ha sido modificado a: “*CONJUGADOS DE ANTICUERPO ANTI-TROP2 Y EXATECAN*”.

2. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de trece (13) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 No se incluyen las antiguas reivindicaciones 11 y 13 a 20.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo

de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 de 2016.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

4. Claridad de la solicitud

Los Solicitantes manifiestan que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

4.1 Como primera medida se informa que el nuevo capítulo reivindicatorio no incluye las antiguas reivindicaciones 11 y 13 a 20. De esta manera, las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones han sido subsanadas.

Además, se informa que se incluyeron las nuevas reivindicaciones 6 y 7, cuyo soporte se encuentra en el ítem (12), Párrafo [0043] de la solicitud PCT.

4.2 Su Despacho ha sugerido caracterizar el anticuerpo por la secuencia exacta de aminoácidos usando el respectivo identificador aportado en el listado de secuencias. Ante lo cual, mi mandante desea manifestar su completo desacuerdo y expresa que las antiguas reivindicaciones 2 y 4 ya recitan las SEQ ID NOs que definen la secuencia de aminoácidos exacta de las regiones variables pesada/ligera del anticuerpo TROP2. Además, las antiguas reivindicaciones 3 y 5 también recitan las SEQ ID NOs que definen la secuencia de aminoácidos exacta de las cadenas pesada/ligera.

Asimismo, las secuencias de las 6 CDR de las cadenas pesada y ligera ya están definidas en la antigua reivindicación 1 con las SEQ ID NOs 23 a 28, y las reivindicaciones objetadas 2 a 5 dependen de la reivindicación 1. Por lo tanto,

una definición adicional de las secuencias de las 6 CDR de las cadenas pesadas y ligeras en las reivindicaciones dependientes 2 a 5 NO es necesaria.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye trece (13) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 20 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos “*Humanized Anti-Trop-2 IgG-SN-38 Conjugate for Effective Treatment of Diverse Epithelial Cancers: Preclinical Studies in Human Cancer Xenograft Models and Monkeys*” – Cardillo *et al.* (D1) y “*DE-310, a macromolecular prodrug of the topoisomerase-I-inhibitor exatecan (DX-8951), in patients with operable solid tumors*” – Wentz *et al.* (D2).

En este sentido, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que “*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando las anteriores definiciones y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, es deseo de los Solicitantes presentar argumentos que demuestran el nivel inventivo de la presente solicitud. Es así como los Solicitantes manifiestan:

La reivindicación 1 especifica que el anticuerpo anti-TROP2 tiene secuencias de aminoácidos de seis CDR correspondientes a las de TINA1. **TINA1 es un nuevo anticuerpo anti-TROP2** y las secuencias de aminoácidos específicas de las seis CDR especificadas **no son enseñadas o sugeridas** por las referencias citadas. Por este motivo, las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud implican un nivel inventivo sobre las referencias citadas.

Además, se considera que el nivel inventivo de la presente solicitud es más evidente por la siguiente razón:

D1 describe conjugados de fármaco de anticuerpo (ADC) que contienen un anticuerpo anti-TROP2 (hRS7) conjugado con un fármaco (SN-38). Por lo tanto, se observa una diferencia técnica entre el conjugado de anticuerpo y fármaco (ADC) de la reivindicación 1 y la técnica anterior considerada como más cercana, D1, como la combinación de un anticuerpo anti-TROP2 recientemente desarrollado (hTINA1) con exatecan dentro de un ADC.

Como se indica en las Figuras 13-15 de la presente solicitud, la actividad anticancerígena de hRS7-SN38 es de hecho insignificante (es decir, la misma tasa de crecimiento tumoral que el control de tampón) mientras que, sorprendentemente, las actividades anticancerígenas de los conjugados de hTINA1-exatecan 1 y 6 son mucho más grande que la potencia de 6 veces esperada. Dado que los experimentos de control en las Figuras 13-15 usando anticuerpos no conjugados hTINA1 y hRS7 también muestran actividad antitumoral insignificante, la combinación de hTINA1 y exatecan dentro de un ADC muestra un efecto mayor al esperado de los componentes individuales, exhibiendo así un efecto técnico inesperado sobre D1.

Por su parte, D2 describe el exatecan unido vía espaciador tetrapéptido -GGFG- a un vehículo carboximetildextrano. Sin embargo, la referencia **no le enseña** a un experto en la técnica a utilizar específicamente un anticuerpo, y mucho menos un anticuerpo anti-TROP2 recientemente desarrollado (hTINA1), para reemplazar el vehículo carboximetildextrano. Además, cuando se parte de D1 como la técnica anterior más cercana, D2 **nunca sugiere** que un ADC que incorpora un anticuerpo anti-TROP2 recientemente desarrollado (hTINA1) con exatecan proporcionaría un efecto técnico inesperado en términos de actividad anticancerígena. Por lo tanto, la presente invención implica un nivel inventivo sobre D1 y D2.

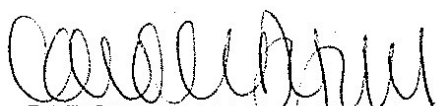
De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, enseñan o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas por los Solicitantes, no es posible afirmar que la invención hubiera podido haber sido derivada en forma obvia a partir de dichos documentos.

Considerando lo anterior, es claro que las nuevas reivindicaciones 1 a 13 cumplen con el requisito de nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*”, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

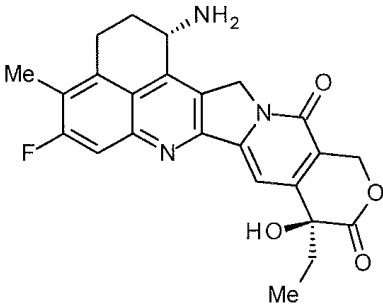
ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por trece (13) reivindicaciones.
- Comprobante de pago de tasa correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

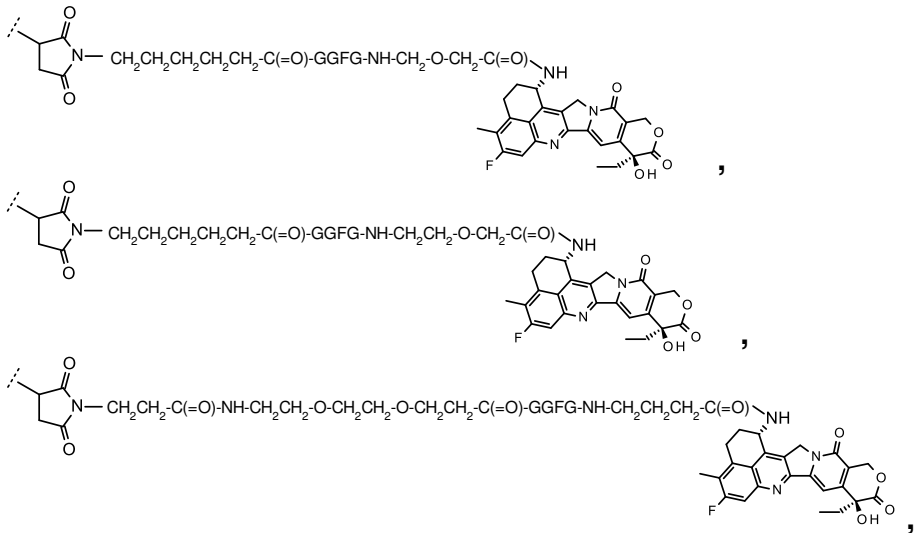
REIVINDICACIONES

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

Fórmula 1



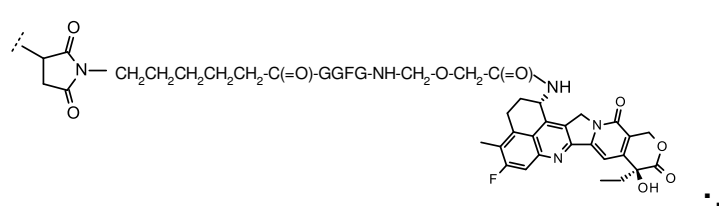
es conjugado a un anticuerpo anti-TROP2 en la forma de estructura fármaco-ligador seleccionada del siguiente grupo:



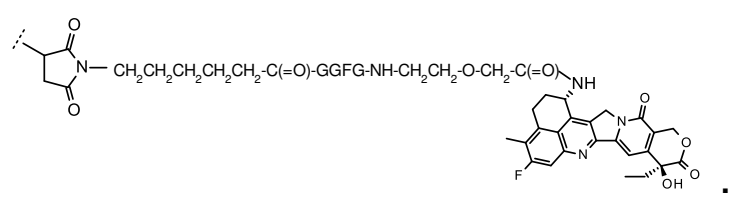
en donde, dicha estructura fármaco-ligador está conectada al anticuerpo anti-TROP2 por un enlace tioéter que es formado en una porción de enlace disulfuro presente en una porción de bisagra del anticuerpo anti-TROP2, -GGFG- representa un residuo peptídico de -Gly-Gly-Phe-Gly-, y en donde el anticuerpo anti-TROP2 comprende CDR1 que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23, CDR2 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 y CDR3 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 en su región variable de cadena pesada y, CDR1 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, CDR2 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y CDR3 que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 en su región variable de cadena ligera.

2. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una cadena pesada y una cadena ligera seleccionadas del grupo;
una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 12 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 18,
una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 14 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 18,
una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 14 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 20, y
una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 16 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 22.
3. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una cadena pesada y una cadena ligera seleccionadas del grupo;
una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 12 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 18,
una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 14 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 18,
una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 14 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 20,
y
una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 16 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 22.

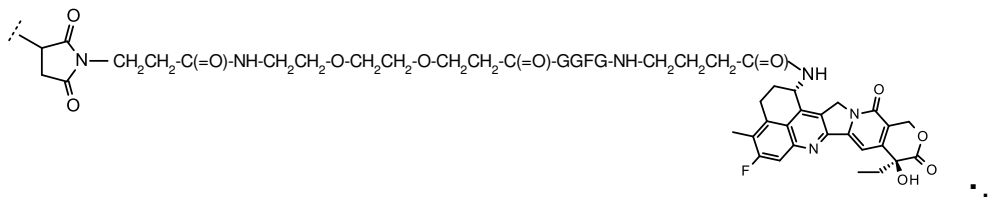
4. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 140 de SEQ ID NO: 12 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 129 de SEQ ID NO: 18.
5. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 comprende una cadena pesada que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 20 a 470 de SEQ ID NO: 12 y una cadena ligera que consiste de la secuencia de aminoácidos de las posiciones 21 a 234 de SEQ ID NO: 18.
6. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 carece de un residuo de lisina en el extremo carboxilo de la cadena pesada.
7. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el anticuerpo anti-TROP2 carece de un residuo de lisina en el extremo carboxilo de la cadena pesada.
8. El conjugado anticuerpo-fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la estructura de fármaco-ligador es



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



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



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

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

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



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2016/0000099

Recibo: 18-338

Fecha: 05/01/2018

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 142639

CUS: 305746420

Patente PCT

CONJUGADO ANTICUERPO ANTI-TROP2-FÁRMACO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400