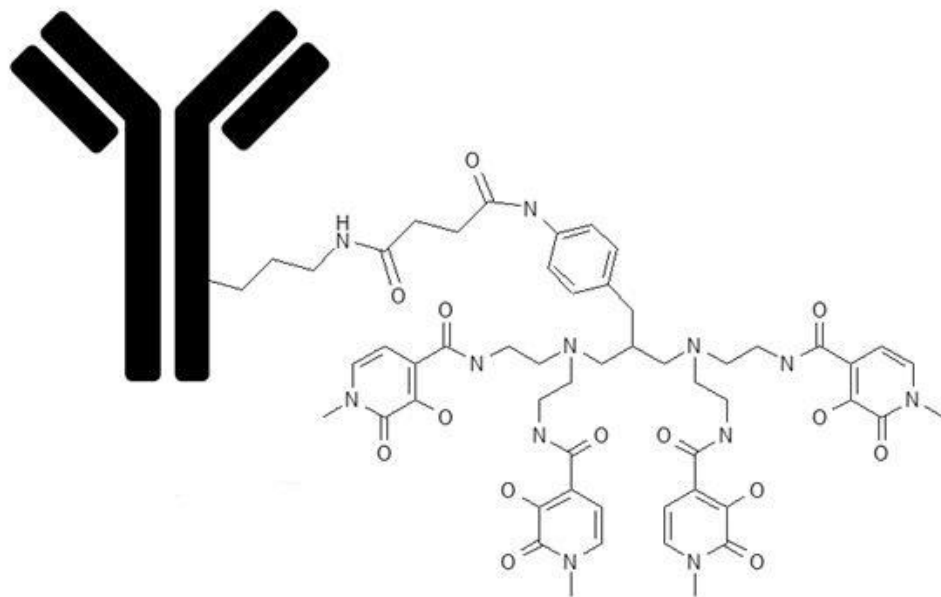


**CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**  
**(Segundo Examen de Fondo)**

1. Un complejo de torio dirigido a tejido que comprende el compuesto:



en donde



representa una porción de direccionamiento que comprende por lo menos un péptido o proteína que tiene afinidad de unión por Mesotelina, HER-2 o PSMA; y  
el ion 4+ de un radionucleido de torio emisor alfa tal como  $^{227}\text{Th}$ .

2. Una formulación farmacéutica que comprende por lo menos un complejo de torio dirigido a tejido como se reivindica en la Reivindicación 1.
3. La formulación farmacéutica de la Reivindicación 2 que además comprende solución amortiguada con citrato.
4. La formulación farmacéutica de la Reivindicación 2 o Reivindicación 3 que además comprende ácido p-aminobutírico (PABA), y opcionalmente EDTA y/o por lo menos un polisorbato.

5. Un complejo de torio dirigido a tejido de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la porción de direccionamiento a tejido es el anticuerpo monoclonal anti-mesotelina BAY 86-1903.

6. Un complejo de torio dirigido a tejido de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la porción de direccionamiento a tejido es trastuzamab.

\*\*\*\*\*

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Re: Expediente No. NC2017/0005975**

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPLEJO DE TORIO DIRIGIDO A TEJIDO QUE COMPRENDE UN QUELANTE OCTADENTADO DERIVADO DE 1-METIL-2-OXOPIRIDINA, FORMULACIÓN FARMACÉUTICA Y CONJUNTO DE COMPONENTES QUE LO COMPRENDEN”**

**Solicitante: BAYER AS**

**Nuestra Ref.: P2017/000125**

**RESPUESTA AL OFICIO No. 2370, NOTIFICADO EL 10 DE ABRIL DE 2019**

**(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 27 de febrero de 2019 en respuesta al primer examen de fondo.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto con seis (6) reivindicaciones se realizan las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las Reivindicaciones 2 y 6;
- se modifica la Reivindicación 1 definiendo estructuralmente el conjugado de torio mediante todos sus componentes limitando así el alcance de la invención a los dirigidos a MSN, PSMA y HER2;

- las nuevas Reivindicaciones 2 a 6 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3 a 5, 7 y 8;
- las dependencias de las reivindicaciones se modificaron de acuerdo con los anteriores cambios.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Despacho no acepta la modificación del título ya que no divulga no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión. El compuesto que divulga la solicitud presenta grupos quelantes 1-metil-2-oxopiridina, los cuales son una característica técnica esencial de la invención, por tanto, debe estar incorporados en el título

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que el título de la solicitud fue modificado como se muestra a continuación:

“COMPLEJO DE TORIO DIRIGIDO A TEJIDO QUE COMPRENDE UN QUELANTE OCTADENTADO DERIVADO DE 1-METIL-2-OXOPIRIDINA, FORMULACIÓN FARMACÉUTICA Y CONJUNTO DE COMPONENTES QUE LO COMPRENDEN”

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones respecto a la claridad de las reivindicaciones:

- La reivindicación 1 no es clara porque menciona la preferencia por el compuesto “AGC0019” pero este código no corresponde a una descripción estructural o nombre químico de compuesto que se desea proteger. Se sugiere caracterizar un compuesto por su fórmula estructural o por su nombre químico de acuerdo a las indicaciones de la IUPAC. La reivindicación también caracteriza el complejo de torio porque comprende una “porción de direccionamiento” que es definida por el receptor al que se une, pero este no corresponde a una característica estructural sino a la función. De acuerdo a la descripción, la “porción de direccionamiento” hace referencia a un anticuerpo y por tanto, debe ser definido por la secuencia de la cadena pesada y liviana. Finalmente, la redacción no permiten entender con claridad que Rc es el enlazador entre el

anticuerpo y el grupo quelante y que este es seleccionado de EDC, DIC o DCC.

Se sugiere hacer las respectivas correcciones;

- La Reivindicación 2 no es clara porque la expresión “*por lo menos*” es una expresión imprecisa. Adicionalmente la reivindicación menciona “*Una porción de direccionamiento*” haciendo relación a un anticuerpo dirigido contra mesotelina, el cual es descrito como una selección de cadenas pesadas y livianas. Se recuerda que un anticuerpo está comprendido por una cadena pesada y una liviana únicas que forman una sola entidad, por tanto, no puede ser caracterizado como una selección de secuencias
- la Reivindicación 6 no es clara porque menciona “*un conjunto de componentes*”, esta definición no permite entender el objeto de la invención que se desea proteger. No se puede entender si reivindicación intenta proteger un grupo de reactivos para la preparación del complejo reclamado en la reivindicación 1 o una composición.

b- En respuesta a la objeción del Despacho, me permito señalar que las Reivindicaciones 2 y 6 se han eliminado, tal como se explica en el punto 1 del presente memorial. Adicionalmente, se eliminó la preferencia por el compuesto “AGC0019” como lo sugirió el Despacho. De otra parte, respecto de la porción de direccionamiento, me permito señalar que este punto será abordado más adelante en el punto 4.b- del presente memorial referente al nivel inventivo de la solicitud.

Así, se consideran superadas las observaciones elevadas por el Despacho, de tal forma que el Capítulo Reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486, de tal forma que el alcance actualmente reclamado sea de clara comprensión para cualquier persona medianamente versada en la materia ya que se define estructuralmente el conjugado de torio mediante todos sus componentes, tal como se evidencia en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Asimismo, la terminología considerada por el Despacho como poco clara ha sido eliminada, así como la reivindicación de conjunto de elementos, tal como se explicó anteriormente.

4. a- El Despacho objeta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 4 a la luz de los documentos WO2013/167754 (D1) y WO2011/098611 (D2).

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la Reivindicación 1 porque divulga un complejo dirigido a tejido que comprende un residuo que de dirección a tejido, un ligando octadentado que contiene hidroxipiridinona y un ión

emisor alfa de Torio (Reivindicación 1). Donde el residuo de dirección a tejido es trastuzumab (Reivindicación 1 ejemplo 8 pág. 44)

La diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 1 y el compuesto de D2 consiste en que el uso de enlazadores (DIC) o N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC).

El efecto técnico que se logra al incluir enlazadores N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o N,N'- díciclohexilcarbodiimida (DCC) es aumentar la estabilidad de los compuestos radiofarmacéuticos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: *“¿Cómo modificar el compuesto conocido en D2 con el fin de aumentar su estabilidad?”*

Sin embargo, el incluir enlazadores N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC) para aumentar la estabilidad de complejos, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere a un complejo dirigido a tejido que comprende un residuo que de dirección a tejido (Reiv. 1 y 9) que comprende residuos de acoplamiento DIC y DCC (pág. 37)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir enlazadores N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC) del documento D1 en el compuesto de D2, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las Reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, vale la pena resaltar nuevamente que el alcance de la presente invención fue estrictamente limitado a MSN, PSMA y HER2. Es decir, resulta acertado afirmar que el alcance actualmente reclamado sería de clara comprensión por parte de una persona medianamente versada en la materia ya que se define estructuralmente el conjugado de torio mediante todos sus componentes, tal como se evidencia en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Asimismo, la terminología

considerada por el examinador como poco clara ha sido suprimida, así como la reivindicación de conjunto de elementos.

Ahora bien, con respecto al arte previo me permito señalar que el documento D1 divulga unos agentes quelantes octadentados que contienen grupos de hidroxipiridinona y que han demostrado previamente ser adecuados para coordinar el emisor de alfa torio-227, para su posterior unión a una porción dirigida. D1 divulga quelantes octadentados, que contienen cuatro grupos 3,2-hidroxipiridinona unidos por grupos enlazadores a una plataforma basada en amina, que tienen un grupo reactivo separado utilizado para la conjugación con una molécula de direccionamiento.

Las estructuras preferidas de D1 contenían grupos de 3,2-hidroxipiridinona y emplearon el resto de isotiocianato como la química de acoplamiento preferida al componente de anticuerpo como se muestra en el compuesto ALG-DD-NCS. El isotiocianato se usa ampliamente para adherir una etiqueta a las proteínas a través de grupos amina. El grupo isotiocianato reacciona con amino terminales y aminas primarias en proteínas y se ha utilizado para el etiquetado de muchas proteínas, incluidos los anticuerpos. Aunque el enlace tiourea formado en estos conjugados es razonablemente estable, se ha informado que los conjugados de anticuerpos preparados a partir de isotiocianatos fluorescentes se deterioran con el tiempo. [Banks PR, Paquette DM., Bioconjug Chem (1995) 6: 447-458]. La tiourea formada por la reacción del isotiocianato de fluoresceína con aminas también es susceptible de convertirse en guanidina en condiciones básicas [Dubey I, Pratviel G, Meunier B Journal: Bioconjug Chem (1998) 9: 627-632]. Debido a la larga vida media de desintegración del torio-227 (18,7 días) acoplada a la larga vida media biológica de un anticuerpo monoclonal, es deseable utilizar porciones de enlace más estables para generar conjugados que sean más estables químicamente tanto in vivo como al almacenamiento.

ii) Por su lado, D2 describe ligandos que poseen una porción solubilizante en agua que comprende una funcionalidad hidroxialquilo. Debido a la reactividad de los grupos hidroxilo de esta clase de quelatos, la activación como un éster activado no es posible ya que se producen múltiples reacciones competitivas que conducen a una mezcla compleja de productos a través de reacciones de esterificación. Por lo tanto, los ligandos de D2 se deben acoplar a la proteína que se dirige al tejido a través de químicas alternativas como el isotiocianato, dando un conjugado de tiourea menos estable como se describe anteriormente.

iii) Ahora bien, me permito señalar que la presente invención reclama un conjugado de torio con unas porciones de direccionamiento que comprende por lo menos un péptido o proteína que tiene afinidad de unión por Mesotelina, HER-2 o PSMA, en donde es evidente que dicho conjugado con esta limitación reclamada no se revela ni se sugiere de manera justa en lo divulgado y enseñado por los documentos D1 o D2. De hecho, las porciones de direccionamiento particulares permiten que el conjugado de torio aborde tipos de tumor específicos asociados con esos objetivos de una manera que la técnica anterior no sugiere. Asimismo, es de resaltar que los ejemplos proporcionados en el Capítulo Descriptivo demuestran este efecto.

Por lo tanto, los conjugados de la presente invención cumplen con el requisito de nivel inventivo por sobre las enseñanzas de D2 solo o en combinación con las enseñanzas de D1.

Las Reivindicaciones 2 a 6 se refieren a otros aspectos de la invención relacionados con los complejos inventivos de la nueva Reivindicación 1. Por lo tanto, por las razones explicadas anteriormente, las Reivindicaciones 2 a 6 también cumplen con el requisito de nivel inventivo.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Recibo de pago por examen adicional