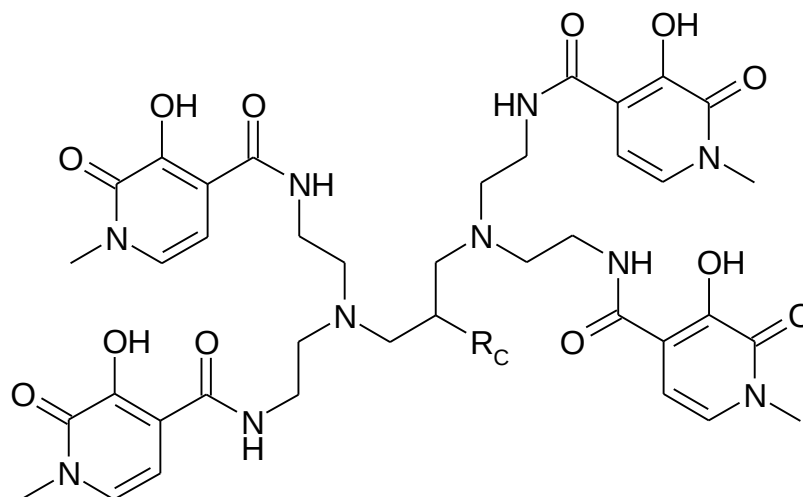
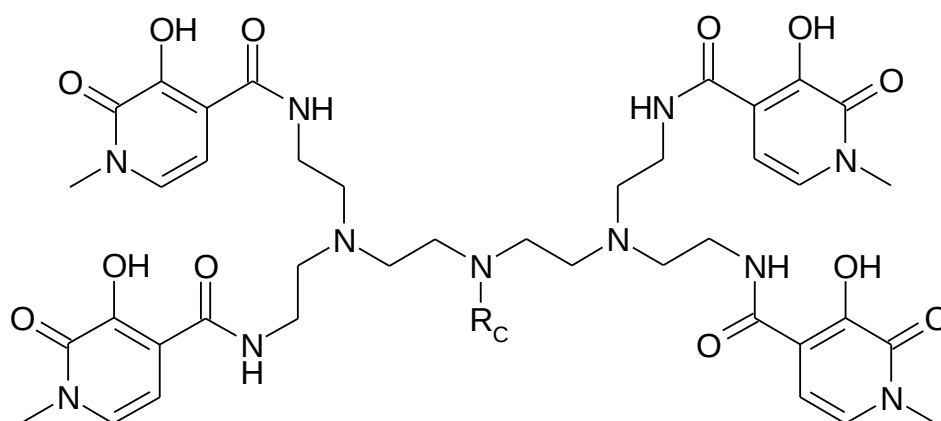


CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**(Primer Examen de Fondo)**

1. Un complejo de torio dirigido a tejido que comprende un quelante octadentado de fórmula (VIb) o (VII):



(VIb)



(VII)

en donde R_C es una porción de acoplamiento unida por un grupo amida a una porción de direccionamiento a tejido, preferiblemente AGC0019;

una porción de direccionamiento que comprende por lo menos un péptido o proteína que tiene afinidad de unión por el receptor CD22, Mesotelina, HER-2 o PSMA, que comprende por lo menos una porción amina por medio de por lo menos 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o N,N'-dicitclohexilcarbodiimida (DCC);

el ion 4+ de un radionucleido de torio emisor alfa tal como ^{227}Th .

2. El complejo de torio dirigido a tejido de la Reivindicación 1 que comprende una porción de direccionamiento a tejido que comprende por lo menos una cadena peptídica que tiene por lo menos 90% de similitud de secuencia con por lo menos una de las siguientes secuencias:

Cadena Liviana:

DIQLTQSPSSLAVSAGENVTMSCKSSQSVLYSANHKNYLAWYQQKPGQ
SPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISRQVEDLAIYYCHQYLSSWT
FGGGTKLEIKR (SeqID1)

DIQLTQSPSSLASAAVEDRTTMSCKSSQSVLYSANHKNYLAWYQQKPGQ
KAKLLIYWASTRESGVPSRFSSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCHQYLSSWT
GGGGTKLEIKR (SeqID2)

Cadena Pesada:

QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTFTSYWLHWIKQRPQGGLEWI
GYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMLSSLTSEDSAVYYCCARRDI
TTFYWGQGTTTLTVSS (SeqID3)

QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLEW
IGYINPRNDYTEYNQNFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAFYFCARRDI
TTFYWGQGTTVTVSS (SeqID4)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLEW
IGYINPRNDYTEYNQNFKDKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAFYFCARRDI
TTFYWGQGTTVTVSS (SeqID5)

3. Una formulación farmacéutica que comprende por lo menos un complejo de torio dirigido a tejido como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2.

4. La formulación farmacéutica de la Reivindicación 3 que además comprende solución amortiguada con citrato.

5. La formulación farmacéutica de la Reivindicación 3 o Reivindicación 4 que además comprende ácido p-aminobutírico (PABA), y opcionalmente EDTA y/o por lo menos un polisorbato.

6. Un conjunto de componentes, en donde dicho conjunto de componentes comprende:

i) un quelante octadentado que comprende cuatro porciones hidroxipiridinona (HOPO) sustituidas en la posición N con un grupo C₁-C₃alquilo, y una porción de acoplamiento que termina en un grupo ácido carboxílico;

ii) por lo menos un péptido o proteína de direccionamiento a tejido que comprende por lo menos una porción de amina;

iii) por lo menos un reactivo de acoplamiento a amida; y

iv) opcionalmente y preferiblemente un radionucleido de torio emisor alfa, tal como ²²⁷Th.

7. 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.

8. 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, FORMULACIÓN FARMACÉUTICA Y CONJUNTO DE COMPONENTES QUE LO COMPRENDEN”

Solicitante: BAYER AS

Nuestra Ref.: P2017/000125

RESPUESTA AL OFICIO No. 12430, NOTIFICADO EL 17 DE OCTUBRE DE 2018

(PRIMER 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 octubre de 2017 en respuesta al examen de forma.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto con ocho (8) reivindicaciones se realizan las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las Reivindicaciones 1 a 7 y 13;
- se modifica la nueva Reivindicación 1, que corresponde a la antigua Reivindicación 8; agregando las expresiones “*una porción de direccionamiento que comprende por lo menos un péptido o proteína que tiene afinidad de unión por el receptor CD22, Mesotelina, HER-2 o PSMA, que comprende por lo menos una porción amina por medio de por lo menos 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o N,N'-dicitclohexilcarbodiimida (DCC)*” y “*el ion 4+ de un radionucleido de torio emisor alfa tal como ²²⁷Th.*” Lo anterior encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 1 y 7;
- se agregan las Reivindicaciones 7 y 8, las cuales encuentran soporte en el ejemplos 5 a), 5 b), 7 a) y en la página 58 líneas 9 a 11;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 6 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 9 a 12 y 14;
- 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 Examinador considera que el título no divulga completamente la invención porque no menciona características del complejo tales como contener porciones de hidroxipiridinona, los anticuerpos, y el ion de torio-227.

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, FORMULACIÓN FARMACÉUTICA Y CONJUNTO DE
COMPONENTES QUE LO COMPRENDEN”

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

- la Reivindicación 1 no es clara porque menciona un método pero no indica las condiciones en las que se llevan a cabo cada uno de los pasos;
- las Reivindicaciones 1, 6 y 9 no son claras porque mencionan una proteína o péptido que tiene afinidad por el receptor CD22, FGFR2, mesotelina, Her-2, PSMA o CD33 pero este no es caracterizado por su secuencia de aminoácidos o es caracterizado por el porcentaje de similitud respecto a varias secuencias. De acuerdo a la descripción, la proteínas unidas al complejo son anticuerpo completos los cuales se caracteriza cada uno por su secuencia exacta de cadena pesada y la cadena liviana;
- la Reivindicación 6 no es clara porque caracteriza el complejo por el método de obtención lo cual no es válido porque el complejo se puede definir por sus características estructurales. La caracterización de un producto por el método de preparación solo es aceptable cuando el producto es nuevo, inventivo y no se puede definir por sus características estructurales.

b- En respuesta a la objeción del Examinador, me permito señalar que las Reivindicaciones 1 a 7 se han eliminado, tal como se explica en el punto 1 del presente memorial.

En general, considero oportuno señalar que se presenta un Capítulo Reivindicatorio Modificado que contiene 8 reivindicaciones, las cuales se dirigen y reclaman conjugados de torio, las composiciones de materia, así como al conjunto de componentes, tal como se sustentó anteriormente. De esta forma, se eliminaron las reivindicaciones de métodos y aquella de producto dirigido a un primer uso terapéutico. Así, el Capítulo Reivindicatorio

Modificado adjunto incorpora definiciones de las anteriores reivindicaciones para definir clara y completamente el alcance que se pretende proteger, haciendo que cualquier persona medianamente versada en la materia pueda entender con claridad los límites de la protección solicitada.

Asimismo, deseo manifestar que la materia ahora reivindicada se encuentra enteramente soportada en Capítulo Descriptivo, sin que se configure una ampliación de la materia divulgada originalmente, cumpliéndose así lo establecido por la Decisión 486.

Así, se considera superada la observación elevada por el Examinador, de tal forma que el Capítulo Reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486.

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

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la Reivindicación 1 porque divulga un método de preparación de un complejo quelato-anticuerpo que comprende ^{227}Th . Dicho quelante es el compuesto 10 y los anticuerpos están dirigidos al receptor CD22 (ejemplo 1 a 5 y 8 Reivindicaciones 23 a28). El documento D1 enseña que el compuesto 10 permite la formación de enlaces amida con un grupo amina-epsilon de una proteína dirigida a tumor (ejemplo 8 pág. 47).

La diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que el quelante de la solicitud contiene un derivado de hidroxipiridinona con una sustitución N-metil mientras que el divulgado en D1 es Nhidroxietyl.

No se evidencia efecto técnico por el hecho de incluir derivado de hidroxipiridinona con una sustitución N-metil en el método.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para obtener un procedimiento alternativo de síntesis de complejos?”

Sin embargo, la utilización de quelantes que comprenden hidroxipiridinona con sustitución N-metil en métodos de preparación de complejos que comprende anticuerpos específicos de tejido y un emisor alfa basado en torio, ya está divulgada en el documento D2 (ejemplos 2 a 8).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia en la materia quelantes que comprenden hidroxipiridinona con sustitución N-metil del documento D1 en el procedimiento en el documento D1 para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente la preparación de conjugados mediados por la activación de grupos –COOH mediante EDC/NHS para formar enlaces amida es un proceso rutinario bien conocido por la persona versada en la materia.

Las Reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, 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-277, para su posterior unión a una porción dirigida. D1 divulga quelantes octadentados, que contienen cuatro grupos 3,2-hidroxipiridinona unidos por grupos enlazadores a un 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 establece que mediante la formación de un complejo de direccionamiento de tejidos mediante el acoplamiento de quelantes específicos a las porciones de direccionamiento apropiadas, seguido de la adición de un ion torio emisor de alfa, se puede generar un complejo rápidamente, en condiciones suaves y por medio de una porción de enlace que permanece más estable al almacenamiento y a la administración del complejo.

La presente invención es, por lo tanto, producida por:

- a) formación de un quelante octadentado que comprende cuatro restos de hidroxipiridinona (HOPO), sustituidos en la posición N con un grupo alquilo C1-C3, y una porción de acoplamiento que termina en un grupo ácido carboxílico (o su equivalente protegido);
- b) acoplamiento de dicho quelante octadentado a al menos un péptido o proteína que se dirige al tejido que comprende al menos una porción amina por medio de al menos un reactivo de acoplamiento de amida para generar un quelante que se dirige al tejido;
y
- c) poner en contacto dicho quelante que se dirige a los tejidos con una solución acuosa que comprende un ion de al menos un isótopo de torio que emite alfa.

En tales complejos reclamados (y preferiblemente en todos los aspectos de la presente invención), el ion torio generalmente se complejará por el ligando que contiene hidroxipiridinona octadentado, que a su vez se unirá a la porción dirigida al tejido mediante un enlace amida.

Típicamente, el método será un método para la síntesis de quelatos de octadentato a base de 3,2-hidroxipiridinona que comprenden una función de carboxilato reactivo que puede activarse en forma de un éster activo (como un éster de N-hidroxisuccinimida (éster de NHS)) ya sea mediante activación *in situ* o mediante síntesis y aislamiento del propio éster activo.

El éster NHS resultante se puede usar en una simple etapa de conjugación para producir una amplia gama de formatos de proteínas modificadas con quelatos. Además, los conjugados de anticuerpos altamente estables se marcan fácilmente con torio-227. Esto puede estar en o

cerca de la temperatura ambiente, típicamente en altos rendimientos radioquímicos y de pureza.

La estabilidad del éster es una mejora no sugerida por ninguno de D1-D2, y como tal, las presentes reivindicaciones se consideran inventivas sobre D1-D2.

Por lo tanto, los complejos 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 8 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 8 también son inventivas.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo 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,



C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Recibo de pago por examen adicional