

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado anti-CLL1 que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:10; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7.
2. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia SEQ ID NO: 34 y una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO: 32.
3. Un anticuerpo aislado anti-CLL1 que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:9, 43, 44, 45 o 47; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7.
4. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde en anticuerpo comprende:
 - a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:33 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:32;
 - b) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:34 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:32;
 - c) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:46 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:32;
 - d) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:48 y una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:32;
5. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21; (b) HVR-

H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:18; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.

6. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:38 y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:37.
7. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:40 y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:39.
8. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:15; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:16; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:17; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:12; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:13; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:14.
9. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:36 y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:35.
10. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:27; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:28; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:29; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:25; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:26.
11. Un anticuerpo aislado que se une a CLL-1, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:42 y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de

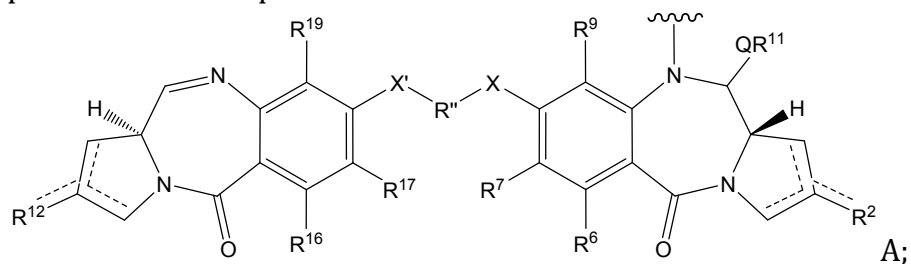
SEQ ID NO:41.

12. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo tiene una o más de las siguientes características:
 - a) se une a CLL-1 humano recombinante;
 - b) se une a CLL-1 de mono cynomolgus recombinante;
 - c) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de los mononucleocitos de sangre periférica (PBMCs);
 - d) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de los PBMCs de mono cynomolgus;
 - e) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de células de cáncer;
 - f) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de células de cáncer LMA;
 - g) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de células HL-60;
 - h) se une a CLL-1 endógeno en la superficie de células EOL-1;
 - i) se une a CLL-1 que comprende una mutación K244Q;
 - j) se une a un epítipo y/o se une a un epítipo superpuesto que comprende los aminoácidos de SEQ ID NO: 49;
 - k) no se une a un epítipo que comprende la SEQ ID NO:50 y/o la SEQ ID NO: 51;
 - l) compite por la unión a CLL-1 humana con el anticuerpo R&D clon 687317;
 - m) se une a CLL-1 endógeno humano con una Kd menor a 15 nM, menor a 10 nM, menor a 7 nM, menor a 5 nM o menor a 3 nM;
 - n) se une a CLL-1 humana recombinante con una Kd menor a 10 nM, menor a 7 nM, menor a 5 nM o menor a 3 nM; y/o
 - o) se une a CLL-1 de mono cynomolgus recombinante con una Kd menor a 10 nM, menor a 7 nM, menor a 5 nM, o menor a 3 nM, menor a 2 nM o menor a 1 nM.
13. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo comprende uno o varios residuos de aminoácidos de cisteína libre modificados genéticamente.
14. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 13, donde el único o los varios residuos de aminoácidos de cisteína libre modificados genéticamente están ubicados en la cadena ligera.
15. El anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 13, donde el único o los varios residuos de aminoácidos de cisteína libre modificados genéticamente en la cadena ligera comprenden K149C de acuerdo con la numeración Kabat.
16. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el

anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

17. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6 u 8 – 16, donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico.
18. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
19. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo que se une a CLL-1.
20. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1, IgG2a o IgG2b.
21. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.
22. Un ácido nucleico aislado que codifica el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
23. Una célula hospedadora que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 22.
24. Un método de producción de un anticuerpo que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 23 por la cual se produce el anticuerpo, y aislar el anticuerpo.
25. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un fármaco citotóxico.
26. Un inmunoconjugado que tiene la fórmula Ab-(L-D)p, donde:
 - a) Ab es el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-21;
 - b) L es un ligando que enlaza el anticuerpo a D;
 - c) D es un fármaco citotóxico; y
 - d) p está comprendido entre 1 y 8.
27. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 25 o 26, donde el fármaco citotóxico se selecciona entre un derivado de maitansinoide, caliqueamicina, pirrolobenzodiazepina y nemorrubicina.

28. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 26, donde D es una pirrolobenzodiazepina de Fórmula A:



donde las líneas punteadas indican la presencia opcional de un doble enlace entre C1 y C2 o C2 y C3;

R² se selecciona entre H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R y COR, y se selecciona además opcionalmente entre halo o dihalo, donde R^D se selecciona independientemente entre R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H, y halo;

R⁶ y R⁹ se seleccionan independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn y halo;

R⁷ se selecciona entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn y halo;

Q se selecciona entre O, S y NH; y R¹¹ es H, o R o, cuando Q es O, y R¹¹ es SO₃M, donde M es un catión metálico;

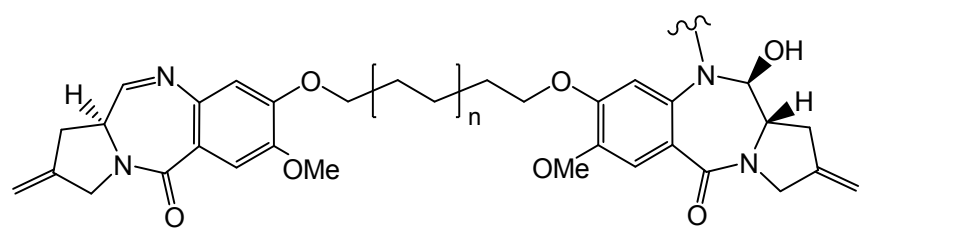
R y R' se seleccionan cada uno independientemente entre grupos alquilo C₁₋₈, heterociclilo C₃₋₈ y arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituidos, y opcionalmente en relación con el grupo NRR', R y R' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4, 5, 6 o 7 miembros;

R¹², R¹⁶, R¹⁹ y R¹⁷ son como se definió para R², R⁶, R⁹ y R⁷ respectivamente;

R'' es un grupo alquileo C₃₋₁₂ cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos que están opcionalmente sustituidos;

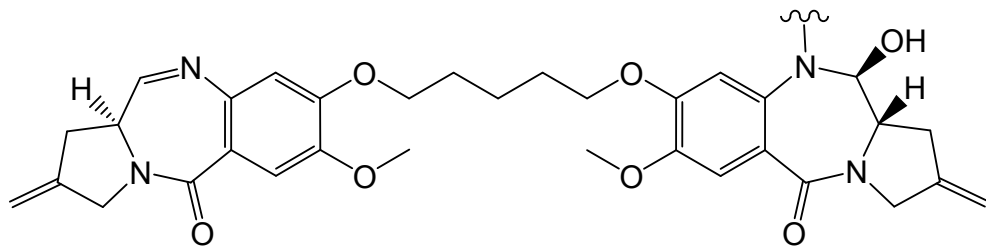
X y X' se seleccionan independientemente entre O, S y NH.

29. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 26, donde D tiene la estructura:



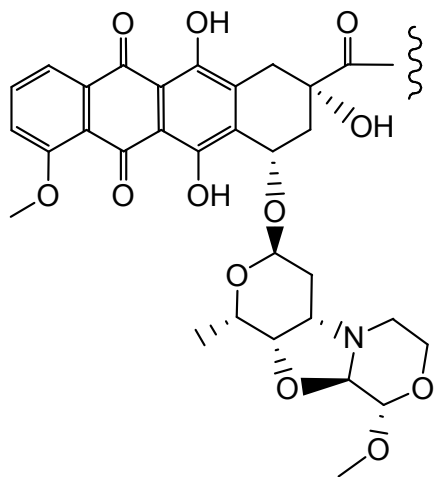
donde n es 0 o 1.

30. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 29, donde D tiene la estructura:

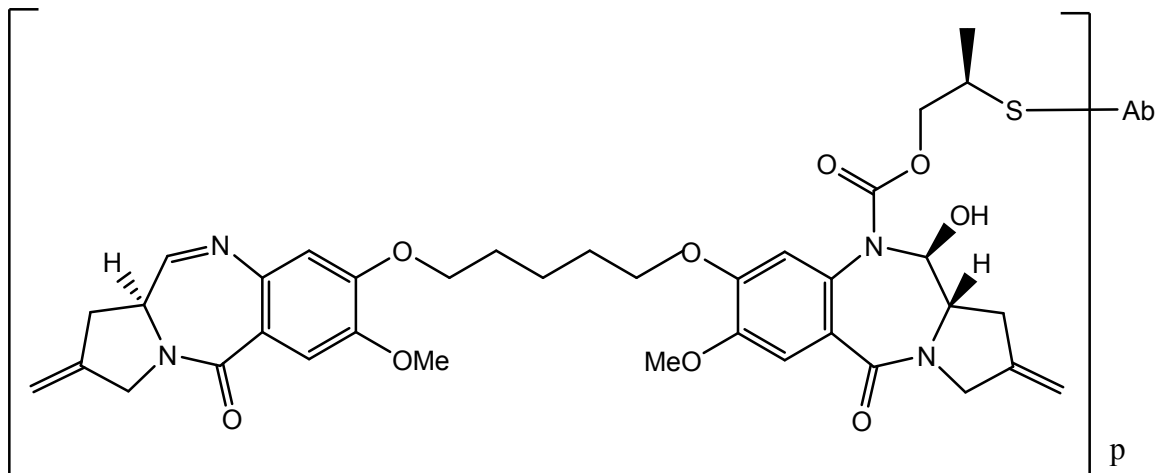


31. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 26, donde D es un derivado de nemorrubicina.

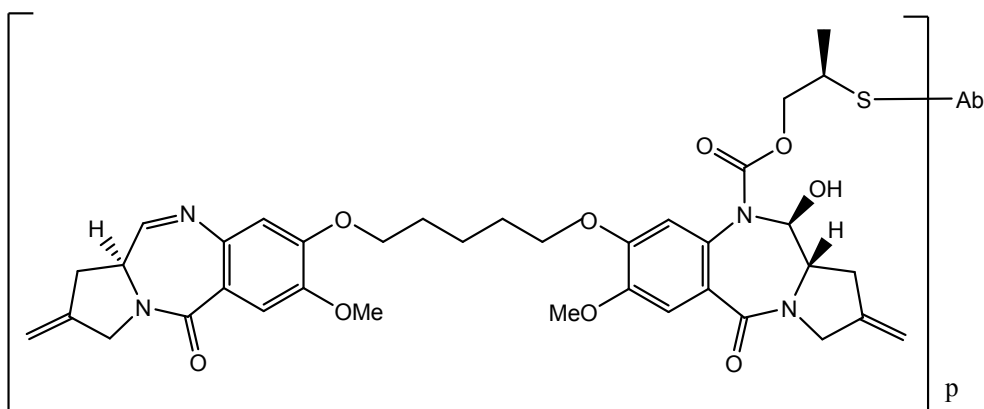
32. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 31, donde D tiene la estructura:



33. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 26, donde el inmunoconjugado tiene la estructura:



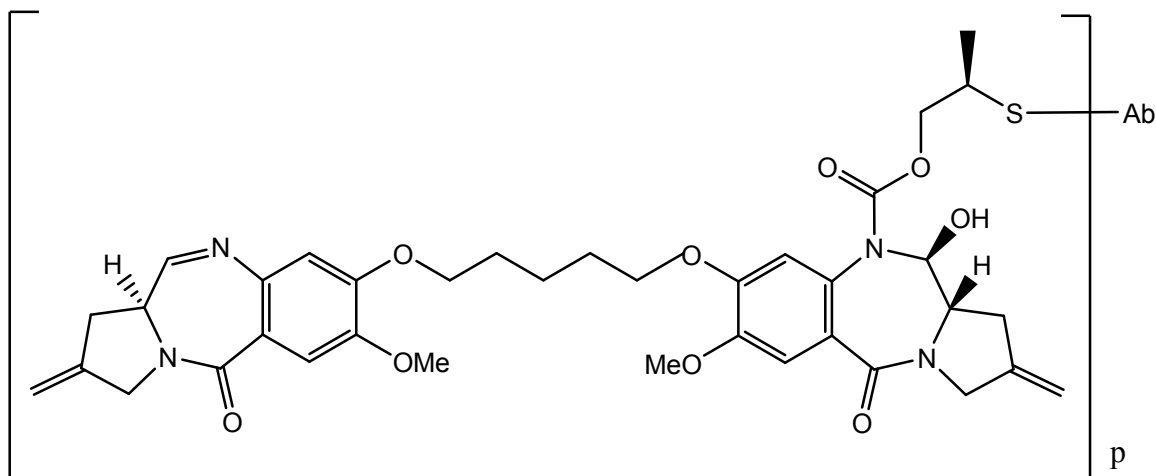
34. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 33, donde p está comprendido entre 2 y 5.
35. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 33, donde p es 1.
36. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 33, donde p es 2.
37. El inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 36, donde Ab comprende un residuo de aminoácido de cisteína libre modificado genéticamente localizado en la cadena ligera en K149C de acuerdo con la numeración Kabat y donde Ab es un anticuerpo IgG1.
38. Un inmunoconjugado que comprende la estructura:



donde Ab es un anticuerpo monoclonal anti-CLL-1 aislado, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:10; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7.;

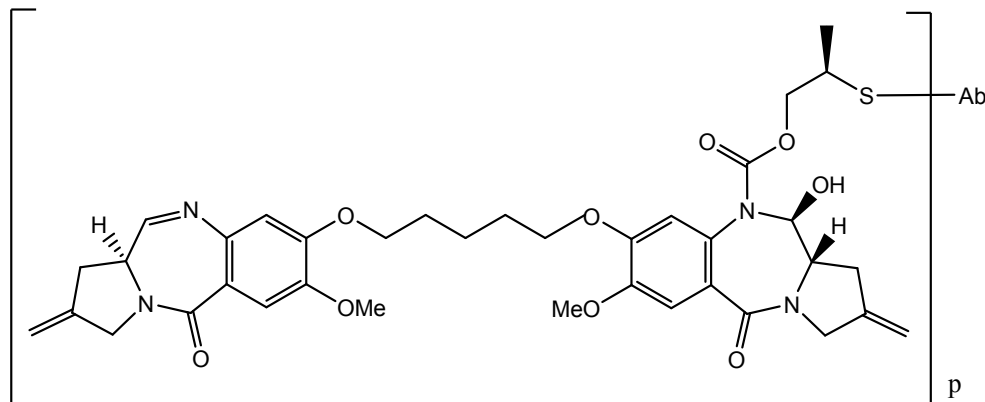
donde el anticuerpo comprende un residuo de aminoácido de cisteína libre modificado genéticamente localizado en la cadena ligera en K149C de acuerdo con la numeración Kabat; y
donde p es 2.

39. Un inmunoconjugado que comprende una estructura:



donde Ab es un anticuerpo monoclonal anti-CLL-1 aislado, donde el anticuerpo comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:8; (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:11; (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:10; (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:5; (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:6; y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO:7.;
donde el anticuerpo comprende un residuo de aminoácido de cisteína libre modificado genéticamente localizado en la cadena ligera en K149C de acuerdo con la numeración Kabat; y
donde p es 1.

40. Un inmunoconjugado que comprende una estructura:



donde Ab es un anticuerpo anti-CLL-1 monoclonal aislado, donde el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:34; y (b) una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:32; donde el anticuerpo comprende un residuo de cisteína libre modificado localizado en la cadena ligera en K149c de acuerdo a la numeración Kabat; y donde p es 2.

41. El inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40, donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.
42. El inmunoconjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1, IgG2a o IgG2b.
43. El inmunoconjugado de acuerdo con la reivindicación 42, donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.
44. Una formulación farmacéutica que comprende el inmunoconjugado de cualquiera de las reivindicaciones 26 – 43 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
45. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 44, que además comprende un agente terapéutico adicional.
46. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, donde el agente terapéutico adicional es seleccionado entre 5-azacitidina y decitabina.
47. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, donde el agente terapéutico adicional es 5-azacitidina.
48. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, donde el agente terapéutico adicional es decitabina.
49. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 45, donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor BLC2.
50. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 44, que además comprende 5-azacitidina y un inhibidor BLC2.
51. Un método *in vitro* para inhibir la proliferación de una célula positiva a CLL-1, el método comprende exponer la célula al inmunoconjugado de cualquiera de las

reivindicaciones 26 a 43 en condiciones permisivas para la unión del inmunoconjugado a CLL-1 en la superficie de la célula, por lo cual se inhibe la proliferación de la célula.

52. El método de la reivindicación 51, donde la célula es una célula cancerosa LMA.
53. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 conjugado con un marcador.
54. El anticuerpo de la reivindicación 53, donde el marcador es un emisor de positrones.
55. El anticuerpo de la reivindicación 54, donde el emisor de positrones es ^{89}Zr .
56. Un método *in vitro* para detectar CLL-1 humano en una muestra biológica que comprende poner la muestra biológica en contacto con el anticuerpo anti-CLL-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en condiciones permisivas para la unión del anticuerpo anti-CLL-1 con una CLL-1 humana de origen natural, y detectar si en la muestra biológica se forma un complejo entre el anticuerpo anti-CLL-1 y un CLL-1 humano de origen natural.
57. El método de la reivindicación 56, donde la muestra biológica es una muestra de cáncer LMA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0001921

Recibo: 18-74025

Fecha: 01/10/2018

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

CC: 80.410.337

Pago PSE No: 220431

CUS: 373559647

Patente PCT

ANTICUERPOS ANTI-CLL-1 E INMUNOCONJUGADOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	REIVINDICACION MODELO DE UTILIDAD (A PARTIR DE LA UNDECIMA REIVINDICACION DCT. LINEA)	9	\$ 38,500	\$ 346,500
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,400,000

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2017/0001921**, solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC.** Título: **ANTICUERPOS ANTI-CLL-1 E INMUNOCONJUGADOS.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 6258 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 23 de mayo de 2018.

1. Excepción a la patentabilidad

Me permito señalar que la anterior reivindicación 38 fue cancelada del pliego reivindicatorio, de manera que el pliego reivindicatorio que aquí se presenta no hace ninguna referencia a algún método de tratamiento o administración, es decir, toda la materia de las presentes reivindicaciones es patentable. Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que se retire esta objeción.

2. Reivindicaciones relativas a un uso

También, me permito indicar que las anteriores reivindicaciones 36 – 38 y 46 fueron eliminadas del pliego reivindicatorio, de forma que las reivindicaciones que aquí se presentan no hacen ninguna referencia a posibles usos de la invención. Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que se retire esta objeción.

Dentro del pliego reivindicatorio adjunto se incluyeron las nuevas reivindicaciones 3 a 12, 17, 40, 49 y 50. Aunque entendemos que su despacho no encontró arte previo en contra del anterior pliego reivindicatorio, estamos adjuntando el pago de una tasa de examen en caso de que el examinador considere necesario llevar a cabo un nuevo examen de patentabilidad. Si en opinión de su despacho, el pliego adjunto cumple con los requisitos de patentabilidad, solicitamos la concesión de la patente.

Por otra parte, estamos pagando 9 reivindicaciones adicionales para completar 47 adicionales ya que se habían pagado previamente 38 adicionales.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41