

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

REF: Expediente No. **NC2018/0004152**.

Solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH INC.**
Título: **“CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO DE
PIRROLOBENZODIAZEPINA”**

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. 878 del 22 de enero de 2020 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 23 de enero de 2020.

1. Título

Teniendo en cuenta la sugerencia de la examinadora, me permito señalar que el título de la presente solicitud de patente se ha modificado a “CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO DE PIRROLOBENZODIAZEPINA”, de manera tal que se evita la referencia a materia que no es patentable. Por tal razón, respetuosamente solicitamos que se retire la objeción sobre el título de esta solicitud.

2. Reivindicaciones

Inicialmente, me permito señalar que el pliego reivindicatorio fue modificado, de manera que junto con el presente memorial se anexa un pliego que comprende un total de 47 reivindicaciones que reemplazan las 54 presentadas anteriormente. Al respecto, resulta relevante señalar que todas y cada una de las reivindicaciones que aquí se anexan cumplen con los requisitos de claridad, precisión y concisión contemplados en el Artículo 30 de la Decisión 486.

Ahora bien, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 11 y 12 (nuevas reivindicaciones 8 y 9, respectivamente), puesto que, una persona normalmente versada en la materia estaría en la capacidad de seleccionar un anticuerpo cualquiera conocido del estado del arte para conjugarlo así con el fármaco y enlazador definidos en la fórmula IIc teniendo en cuenta que el conjugado puede ser con cualquier anticuerpo que tenga las características deseadas, tal como se menciona en la descripción de la presente solicitud:

“en la técnica se conocen diversos métodos para generar genotecas de expresión en fagos y analizar dichas genotecas para determinar anticuerpos con las características de unión deseadas”.

(Página 130, líneas 5 – 8).

Por lo anterior, es claro que dicho experto en la materia podría analizar las genotecas conocidas para obtener los anticuerpos que desea conjugar con el fármaco de la presente solicitud utilizando el enlazador definidos en la fórmula IIc. En consecuencia, de manera respetuosa solicito que se retire la correspondiente objeción.

Por otra parte, me permito señalar que el término “*alrededor*” fue eliminado de las anteriores reivindicaciones 25 y 51 (nuevas reivindicaciones 19 y 37, respectivamente), de manera que se considera superada esta objeción.

En adición, respetuosamente me permito disentir de la objeción sobre la expresión “*cantidad terapéuticamente eficaz*” incluida en la anterior reivindicación 27 (nueva reivindicación 21), puesto que, una persona normalmente versada en la materia estaría en la capacidad de entender el alcance de dicha expresión basada en su conocimiento técnico en el área. De hecho, la descripción de la presente solicitud menciona un listado completo de posibles agentes quimioterapéuticos, por ejemplo:

“[...] agentes o fármacos quimioterapéuticos (p. ej., metotrexato, adriamicina, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, etopósido), doxorubicina, melfalán, mitomicina C, clorambucilo, daunorrubicina u otros agentes intercalantes), agentes inhibidores del crecimiento, enzimas y fragmentos de estas como enzimas nucleolíticas, antibióticos, toxinas como toxinas de molécula pequeña o toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, animal o vegetal, incluidos fragmentos y/o variantes de estos y los diversos agentes antitumorales o anticancerígenos descritos a continuación”.

(Página 22, líneas 6 – 15).

En este sentido, es evidente que dichos agentes o fármacos quimioterapéuticos son ampliamente conocidos en el estado del arte, de manera que una persona experta en el campo farmacéutico y biotecnológico estaría en la capacidad de acceder o conocer las cantidades terapéuticamente eficaces de dichos agentes. Por lo anterior, puede concluirse que la expresión “*cantidad terapéuticamente eficaz*” es clara en el contexto de la presente invención; razón por la cual, respetuosamente solicito que se retire la objeción sobre esta.

Por otra parte, resulta pertinente resaltar que, en el caso del método de la anterior reivindicación 28 (nueva reivindicación 22), me permito señalar que, siguiendo las recomendaciones de la examinadora a este se le añadió la etapa de “aislar el compuesto conjugado anticuerpo-fármaco”, de manera tal que se incluyen más etapas de acuerdo con la información presentada inicialmente en la descripción de la solicitud. Teniendo en cuenta esta modificación, es evidente que el método presentado en esta reivindicación es completamente claro y puede ser llevado a cabo de manera sencilla por una persona normalmente versada en la materia. En consecuencia, respetuosamente solicito que se retire la objeción sobre esta reivindicación.

Adicionalmente, es importante señalar que las anteriores reivindicaciones 29, 31, 32, 33, 36, 37 y 38 fueron eliminadas del pliego reivindicatorio, de manera que se considera superada la objeción por falta de concisión. No obstante, resulta pertinente indicar que la materia de la anterior reivindicación 53 (nueva reivindicación 39) se mantiene en este pliego reivindicatorio, asimismo la materia de la anterior reivindicación 30 (nueva reivindicación 24) sobre la cual se objetó la concisión argumentando que reclaman la

misma información. Al respecto, se resalta que la nueva reivindicación 39 depende de la materia reclamada en la nueva reivindicación 37, en la cual se define el compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula II*f*; mientras que, la nueva reivindicación 24 depende de la nueva reivindicación 23, que a su vez depende de la nueva reivindicación 12, en la cual se define el compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula II*d*; razón por la cual es obvio que no tienen el mismo alcance ni reclaman la misma materia. Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción sobre estas reivindicaciones.

También, es importante señalar que todas las dependencias en las reivindicaciones fueron corregidas, de manera que consideramos superadas todas las objeciones relacionadas con la claridad debidas a errores en las dependencias presentadas en el anterior pliego reivindicatorio.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos y modificaciones presentadas sobre el pliego reivindicatorio, me permito reiterar que este cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, razón por la que, de manera respetuosa solicito que se retiren las objeciones relacionadas con la claridad y concisión de este.

3. Descripción

Ahora bien, de manera respetuosa me permito expresar nuestro total desacuerdo con la objeción sobre la descripción de la presente solicitud, puesto que, contrario a la afirmación de la examinadora, la descripción de la presente solicitud es suficiente para que una persona normalmente versada en la materia esté en capacidad de llevar a cabo la invención. De hecho, como se mencionó anteriormente, dicha persona experta en la materia estaría en la capacidad de entender el alcance de la referencia a un agente quimioterapéutico y su cantidad terapéuticamente eficaz basada en su conocimiento técnico en el área, teniendo en cuenta que la descripción menciona ampliamente los posibles agentes quimioterapéuticos que pueden utilizarse en la invención de la presente solicitud, mientras que una persona experta en el campo farmacéutico y biotecnológico estaría en la capacidad de acceder o conocer las cantidades terapéuticamente eficaces de dichos agentes, teniendo en cuenta que las cantidades terapéuticamente eficaces de los agentes terapéuticos son ampliamente conocidos en el campo farmacéutico, de manera que no se requiere su inclusión en la descripción de la presente solicitud.

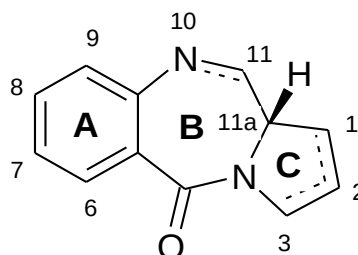
Al respecto, también resulta relevante señalar que no se requiere que los ejemplos divulguen o enseñen si dicho agente quimioterapéutico adicional debe estar incluido en todas las posibles composiciones farmacéuticas, puesto que, como se conoce ampliamente en el campo de las patentes, una persona normalmente versada en la materia estaría en la capacidad de añadir uno o más compuestos ya sean farmacéuticamente activos o no a composiciones divulgadas en el estado del arte con diferentes propósitos y sin requerir información adicional. Por este motivo, la posible inclusión de un agente quimioterapéutico adicional a la composición que comprende cualquiera de los compuestos conjugados de fármaco-anticuerpo de la presente invención resultaría una tarea normalmente conocida para una persona versada en la materia y, en consecuencia, es evidente que la descripción de la presente solicitud divulga de manera suficiente y adecuada la invención que se pretende proteger. En consecuencia, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción sobre la descripción de esta solicitud.

4. Nivel inventivo

Ahora bien, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción relacionada con el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud, puesto que, contrario a las afirmaciones del examinador, la composición tópica que aquí se reclama no habría podido ser derivada de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo y, en específico, las enseñanzas de los documentos D1 y D2 solos o en combinación, como se explica a continuación.

En primera medida, resulta relevante reiterar que las nuevas reivindicaciones aquí presentadas no hacen referencia a los compuestos de fórmula I y II, sobre los cuales se realizaron las objeciones por falta de nivel inventivo. Al respecto, en este pliego reivindicatorio se hace referencia a los compuestos de fórmulas Ia, Ib y Ie, If, Ilc, IId, Ile y IIf, los cuales son novedosos e inventivos sobre las enseñanzas de los documentos D1 y D2. De hecho, como puede leerse a lo largo de la descripción de la presente solicitud, la materia aquí reclamada se relaciona con dímeros de conjugados de anticuerpo-fármaco (ADCs) de pirrolobenzodiazepinas (PBD) que son útiles como agentes citotóxicos para tratar el cáncer. Como se explica en los antecedentes de la invención, los dímeros de PBD son conocidos en el arte previo por tener centros electrofílicos responsables de la alquilación del ADN:

“Las pirrolobenzodiazepinas tienen la estructura general:



y difieren en la cantidad, el tipo y la posición de los sustituyentes, tanto en los anillos A aromáticos como en los anillos C pirrolo, y en el grado de saturación del anillo C. En el anillo B hay una imina (N=C), una carbinolamina (NH-CH(OH)) o un éter metílico de carbinolamina (NH-CH(OMe)) en la posición N10-C11, con el centro electrofílico responsable por la alquilación del ADN”.

(Página 3, líneas 4 – 15).

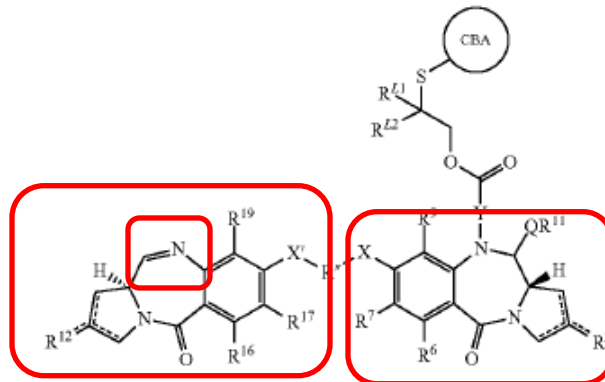
Dichos centros electrofílicos están presentes en cada monómero de manera que los compuestos diméricos podrían dialquilar y entrecruzar la doble cadena de ADN.

“La capacidad de las PBD de formar un aducto en la ranura menor les permite interferir en el procesamiento de ADN y, por lo tanto, se utilizan como agentes antitumorales. Los compuestos diméricos de pirrolobenzodiazepina en los que se unen de forma covalente dos estructuras de pirrolobenzodiazepina mediante un enlazador a través de la posición C8 de los anillos A pueden dialquilar y reticular ADN de cadena doble”.

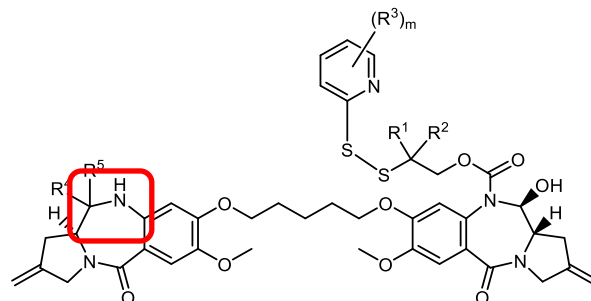
(Página 3, líneas 22 – 29).

Adicionalmente, como se menciona en la descripción, el centro electrofílico podría ser una imina enmascarada por un grupo protector.

En contraste, las reivindicaciones modificadas se limitan a intermedios fármacos – enlazadores de PBD y ADCs que tienen en un monómero (representado en el lado derecho) una imina protegida por un enlazador autoinmolable y en el otro monómero (representado en el lado izquierdo) un grupo amida, que no se espera que actúe como un alquilante, como se puede observar en el compuesto de fórmula A, del documento D1:



Teniendo claro esto, resulta pertinente señalar las múltiples diferencias existentes entre las enseñanzas de los documentos citados D1 y D2 y la materia reclamada en las presentes reivindicaciones. En este sentido, dicha diferencia se basa en que los documentos citados por la examinadora solamente enseñan la imina (C=N) mientras que las presentes reivindicaciones fueron limitadas a los enlaces amida correspondientes a C(=O)-NH o amina CH₂-NH, como se puede observar, por ejemplo, en el compuesto de fórmula Ia reclamado en la nueva reivindicación 1:



En vista de lo anterior, es evidente que los documentos D1 y D2 describen ADCs que tienen la fórmula Ab-(L-D)_p en donde D es una molécula dimérica de imina pirrolobenzodiazepina, la cual tiene un mecanismo de acción basada en el enlazamiento en las cadenas de ADN como agentes dialquilantes. En contraste, como se describe a lo largo de la presente solicitud, los compuestos de la presente invención corresponden a compuestos diméricos monoalquilantes de pirrolobenzodiazepina en donde R⁴ y R⁵ forman enlaces C(=O)-NH y CH₂-NH los cuales son grupos que **no** reaccionan con el ADN.

Estas marcadas diferencias producen un efecto técnico totalmente inesperado y sorprendente, el cual se evidencia en los ejemplos 11 y 12 y figuras 11 y 12, como se muestra a continuación:

“La MTD de dosis 2 q3w de anti-NaPi2b-CLD-1 fue de 0,5 mg/kg, mientras que la del conjugado sin direccionamiento gD-CLD-1 fue de 0,5 mg/kg. Los efectos similares observados en órganos objetivo sugieren que las toxicidades son mayormente independientes del antígeno y se atribuyen a CLD-1 o LD-51. Las mayores MTD de

los conjugados LD-51 en comparación con los conjugados CLD-1 indican la mejor tolerabilidad de LD-51 en comparación con CLD-1.”

(Ejemplo 11).

“En resumen, el perfil de toxicidad que resulta de una única dosis de C-1 o DM-2 fue similar, con C-1 aproximadamente diez veces más potente que DM-2. Los principales órganos objetivo de ambos artículos de prueba fueron médula ósea, riñón e hígado. Las MTD de C-1 y DM-2 fueron de 0,1 y 1 mg/kg, respectivamente, como una única dosis IV en ratas. Los resultados de este estudio indican la mayor tolerabilidad de DM-2 en comparación con C-1”. (Subraya añadida)

(Ejemplo 12).

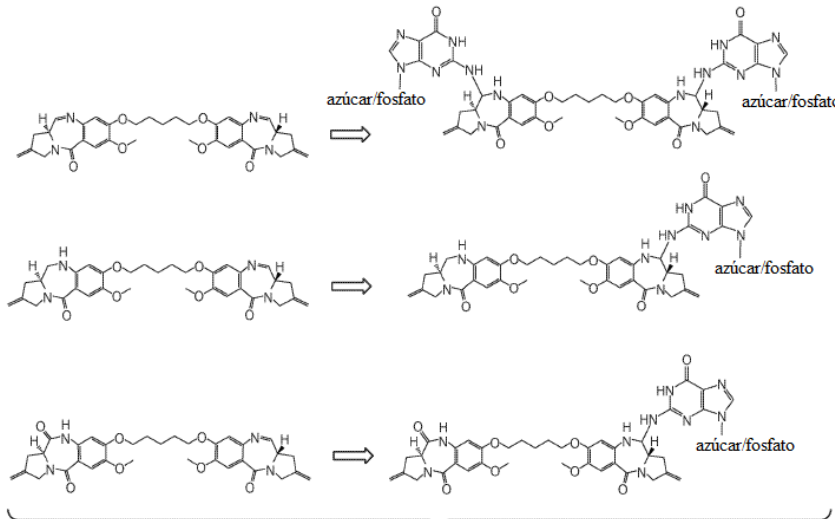
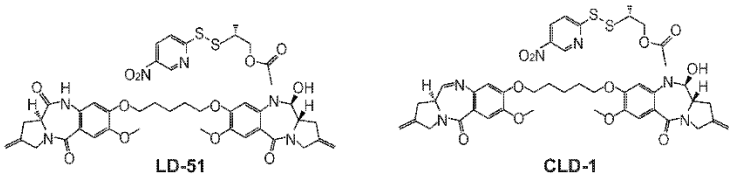


FIG. 11

La figura 11 muestra interacciones putativas de un compuesto de pirrolobenzodiazepina (PBD) dialquilador y dos compuestos de pirrolobenzodiazepina monoalquilador con ADN.



Toxicidad en Monos Cinomolgos

Antígeno	Anticuerpo	Régimen	MTD (mg/kg)
Her2	7C2	Q3W x 4	8
Her2	7C2	Q3W x 2	16

Antígeno	Anticuerpo	Régimen	MTD (mg/kg)
NA	gD	Q3W x 2	0.5

Eficacia en Ratones

Antígeno	Anticuerpo	Modelo	MED (mg/kg)	Exposición Basada (TAB ABC) TI ^a	Exposición Basada (TAB ABC) TI ^b
Her2	7C2	Fo5	15	1.1	2.2
Her2	7C2	KPL4	8	2.1	4.1
Her2	7C2	HCC1569X2	10	1.6	3.3
Her2	4D5	HCC1569X2	5	3.3	6.6

Antígeno	Anticuerpo	Modelo	MED (mg/kg)	Exposición Basada (TAB ABC) TI
Her2	7C2	Fo5	0.5	2.8
Her2	7C2	KPL4	1	1.4
Her2	7C2	HCC1569X2	ND	ND
Her2	4D5	HCC1569X2	0.3	4.7

^a TI calculado como ABC MTDcino/ABC MEDDratón basado en 8 mg/kg Q3Wx4

^b TI calculado como ABC MTDcino/ABC MEDDratón basado en 16 mg/kg Q3Wx2

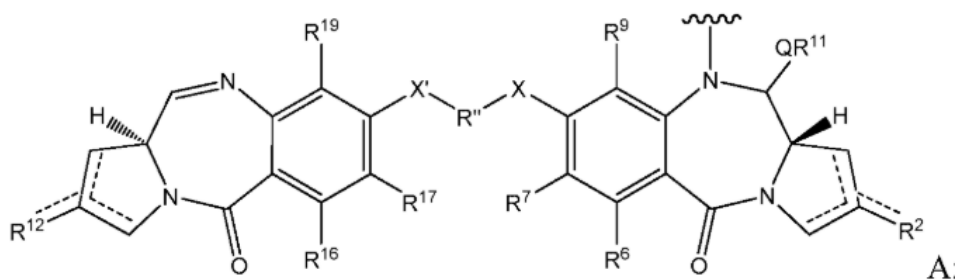
MED = dosis de eficacia mínima (es decir, 100 % TGI a d21 luego de dosis única; MTD = dosis máxima tolerada

formato IDC; sitio de unión = LC_K149C; SD (dosis única) a menos que se indique otra cosa

FIG. 12

Mientras que, la figura 12 muestra una comparación de eficacia en ratones y toxicología en monos cinomolgos de un ADC HER2 LC K149C LD-51 con un ADC HER2 LC K149C CLD-1, en el que se demuestra que el intermedio enlazador amina-fármaco LD-51/DM-2 es menos tóxico que el análogo imina CLD-1/C-1. Siendo esta toxicidad asociada con un efecto significativo e inesperado.

Teniendo en cuenta lo anterior, para llegar a los compuestos que aquí se reclaman, una persona normalmente versada en la materia necesitaría algún indicio o información que le sugiriera o le indicara cómo modificar los compuestos conocidos en el estado del arte (documentos D1 y D2 citados por la examinadora) de manera que pudiera encontrar un mejor perfil de seguridad en estos. En este sentido, la forma más cercana que tendría dicha persona experta en la materia sería realizando una selección específica de los grupos en las posiciones R², R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, etc. utilizando la numeración de la fórmula A del documento D2:

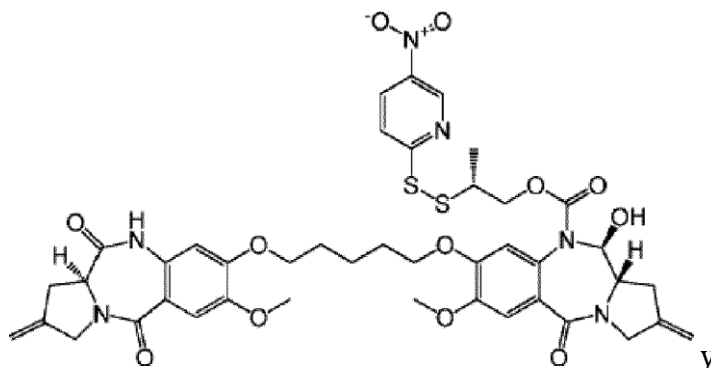


Adicionalmente, la persona normalmente versada en la materia también tendría que seleccionar la estructura enlazadora (L) de aquellas estructuras descritas en el documento D2, Además de modificar la estructura imina mencionada previamente.

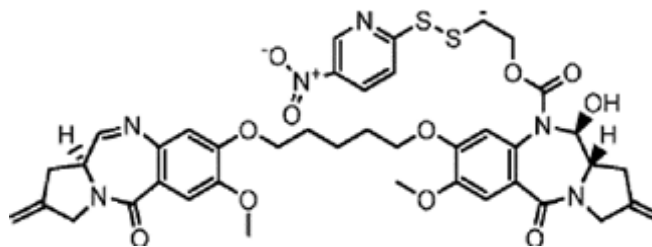
En este sentido, los inventores encontraron que la selección de estos grupos resultó en conjugados de anticuerpo-fármaco que tienen una tolerabilidad altamente mejorada comparado con los ADCs conocidos en el estado del arte, tal como se puede observar en las anteriores figuras 12 y 13 de la presente solicitud.

De hecho, los inventores ensayaron los siguientes compuestos:

- (i) un conjugado de anticuerpo-fármaco de acuerdo con las reivindicaciones que aquí se presentan que comprende el enlazador-fármaco LD-51:



- (ii) un conjugado comparador que comprende el enlazador-fármaco CLD-1:



Luego de ensayar dichos compuestos y, como proceso estándar en este campo técnico, se determinaron las dosis efectivas mínimas (MED) en 3 modelos de ratón y la dosis máxima tolerada (MTD) se determinaron en monos cinomolgos. El índice terapéutico se calcula como la relación de MTD a MED, la cual es una medida de la ventana sobre la cual el fármaco es eficaz y tolerable, de manera que se prefiere un valor más alto dado que este representa un mejor perfil de seguridad.

Los resultados pueden observarse comparando la columna final de la tabla en la parte inferior izquierda de la figura 12 (presentada anteriormente) y al final de la columna en la tabla en la parte inferior derecha de la misma figura, dado que estas columnas se relacionan con el régimen Q3W x2 en modelos de monos. En todos los modelos, el índice terapéutico para el ADC amida monoalquilante de la invención fue comparable o mejorado sobre el ADC imina de comparación. En contraste, los resultados de estos ensayos de unión/alquilación en la solicitud, indicados como que este efecto no se esperaba para compuestos imina tales como aquellos divulgados en los documentos D1 y D2.

Teniendo en cuenta lo anterior, el problema técnico resuelto por esta solicitud puede formularse como: “¿Cómo proporcionar conjugados de anticuerpo-fármaco e intermedios enlazador-fármaco que pueden conferir un índice terapéutico mejorado?”.

No obstante, a partir de las enseñanzas de los documentos citados por el examinador, una persona normalmente versada en la materia no habría encontrado obvio proporcionar los compuestos de esta invención al momento de buscar resolver el problema técnico objetivo aquí planteado, teniendo en cuenta que ni el documento D1 ni el documento D2 divulgan la estructura monoalquilante o las propiedades mencionadas anteriormente para el presente ADC, además, partiendo del hecho de que los compuestos de los documentos D1 y D2 son dímeros de PBD que tienen dos grupos imina reactivos que se entrecruzan con el ADN y, por lo tanto, tienen un efecto citotóxico en las células cancerígenas diana.

En contraste, como se ha mencionado a lo largo del presente memorial, los compuestos aquí reclamados corresponden a profármacos de compuestos que tienen solamente un grupo reactivo: la imina enmascarada como un carbamato. Sin embargo, una persona normalmente versada en la materia esperaría que, en el caso de fármacos citotóxicos, la toxicidad disminuyera acompañada con una disminución en la eficacia; en otras palabras, ningún cambio en el índice terapéutico. En este sentido, es válido resaltar que no existe ninguna sugerencia en los compuestos del estado del arte que los compuestos de la presente solicitud pudieran presentar un índice terapéutico mejorado.

Por lo tanto, es evidente que los documentos D1 o D2 o la combinación de dichos documentos no proporcionarían ninguna motivación para que una persona normalmente versada pudiera proporcionar los compuestos de la presente solicitud esperando que, tras la selección de diferentes sustituyentes y el cambio en el grupo imina de los compuestos de los documentos D1 y D2 se pudiera llegar a un índice

terapéutico mejorado en comparación con los dímeros de PBD monoamina conocidos en el estado del arte.

En consecuencia, es evidente que la materia de la presente solicitud es inventiva en vista de las enseñanzas y/o sugerencias de los documentos D1 y/o D2 solos o en combinación; razón por la cual, esta objeción debería ser retirada.

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 Bis No. 4 – 41