

Señores

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá, D.C.

Re.: Expediente No. NC2017/0010890

Fase nacional de Solicitud

de Patente PCT a nombre de

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

En relación con la solicitud contenida en el expediente de la referencia y, en particular, para dar respuesta al Concepto Técnico contenido en el Oficio No. 297, proferido dentro del mismo, dentro del término conferido, por medio del presente escrito nos permitimos manifestarles:

1. Se acompañan con el presente escrito las reivindicaciones 1 a 123 con las correcciones sugeridas por el señor Examinador, junto con el pago por concepto de modificaciones a solicitudes en trámite relacionadas con el capítulo reivindicatorio.
2. Con respecto al título de la invención, mi representada me ha dado instrucciones de modificarlo por el de “Derivados de Maitansinoide, conjugados de los mismos, y composiciones farmacéuticas de los mismos”.
3. Con respecto al capítulo de reivindicaciones modificadas que se acompaña, les solicitamos tener en cuenta:
 - 3.1 El soporte de la reivindicación 1 en **A** se encuentra en los párrafos [0058]-[0064], [0066], [0068], y [0070]; FIG. 40; y la reivindicación original 2.
 - 3.2 El soporte de la reivindicación 1 en **L** se encuentra en los párrafos [0148], [0149], [0151], [0152], [0197], [0409], y [0410]; FIGS. 33 y 34; y la reivindicación original 7.

3.3 El soporte de las reivindicaciones 5 y 74 se encuentra en las Figuras 10-13, 17, 18, 20-23, 27-30, 32, 35, 36, y 38-40.

3.4 El soporte de la reivindicación 27 en **A** se encuentra en los párrafos [0058]-[0064], [0066], [0068], y [0070]; FIGS. 36 y 40; y la reivindicación original 28.

3.5 El soporte de la reivindicación 36 se encuentra en las Figuras 10-13, 17, 18, 20-23, 27-30, 32, 35, 36, y 38-40.

3.6 El soporte de la reivindicación 45 en **A** se encuentra en los párrafos [0058]-[0064], [0066], [0068], [0070], y [0305]-[0313]; FIGS. 36 y 40; y la reivindicación original 46.

3.7 El soporte de la reivindicación 60 en **A** se encuentra en los párrafos [0058]-[0064], [0066], [0068], y [0070]; FIG. 40; y la reivindicación original 2.

3.8 El soporte de la reivindicación 60 en **L** se encuentra en los párrafos [0148], [0149], [0151], [0152], [0197], [0303]-[0305], [0409], [0410], [0575]-[0577], y [0592]-[0594]; Tablas 1 y 3; FIGS. 33 y 34; y la reivindicación original 7.

3.9 El soporte de la reivindicación 62 se encuentra en los párrafos [0058]-[0064], [0066], [0068], y [0070]; FIG. 40; y la reivindicación original 2.

3.10 El soporte de la reivindicación 68 se encuentra en los párrafos [0058]-[0064], [0066], [0068], y [0070]; FIG. 40; y la reivindicación original 71.

3.11 El soporte de la reivindicación 92 se encuentra en el párrafo [0425] y la reivindicación original 108.

3.12 Soporte adicional para la reivindicación 92 en **A** se encuentra en los párrafos [0058]-[0064], [0066], [0068], y [0070]; FIG. 40; y la reivindicación original 93.

3.13 El soporte de la reivindicación 92 en **L** se encuentra en los párrafos [0148], [0149], [0151]-[0157], [0159], [0197], [0409], y [0410]; y FIGS. 33 y 34.

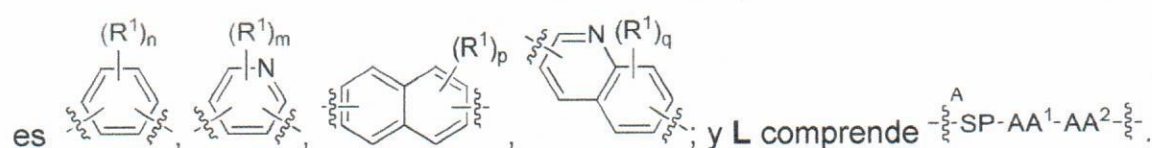
3.14 El soporte de la reivindicación 94 se encuentra en el párrafo [0157].

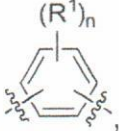
3.15 El soporte de las reivindicaciones 117 y 119 se encuentra en los párrafos [0058]-[0064], [0066], [0068], y [0070]; FIG. 40; y la reivindicación original 2.

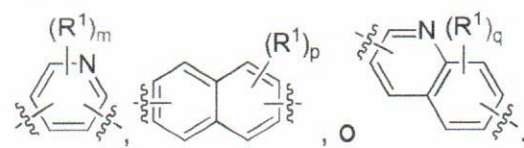
3.16 El soporte de la reivindicación 121 se encuentra en el párrafo [0299].

3.17 Soporte adicional para la reivindicación 121 en **A** se encuentra en los párrafos [0058]-[0064], [0066], [0068], y [0070]; FIG. 40; y la reivindicación original 2.

4. En relación con la reivindicación modificada 1, menciona ahora, en parte, que **A**



La reivindicación modificada 45, menciona ahora, en parte, que **A** es .



Conforme con la sugerencia del señor Examinador, teniendo en cuenta que **A** y **L** están restringidos a generalizaciones razonables de estructuras de compuesto respaldadas en la solicitud tal como fue radicada, incluidos los ejemplos y figuras, las definiciones de **A** y **L** dentro de la reivindicación modificada 1 son claras. Por otra parte, dado que **RL** ya no se menciona en la reivindicación modificada 45, la reivindicación modificada 45 también es clara en vista de las estructuras, ejemplos, y figuras de los compuestos como se describen en la solicitud tal como fue radicada.

5. La reivindicación modificada 60 menciona un método para preparar un compuesto de Fórmula I. La reivindicación modificada 68 se refiere a un método para hacer un compuesto de Fórmula PP3. Y la reivindicación modificada 92 menciona un método para preparar un compuesto conjugado anticuerpo-medicamento o un compuesto conjugado anticuerpo-medicamento modificado por glutaminilo de Fórmula (I).

5.1 De acuerdo con la reivindicación 60, el paso lógico para preparar la Fórmula I es poner en contacto la Fórmula P1 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de éste. El soporte de este paso lógico está en descripciones de las modalidades para las condiciones de conjugación provistas en la solicitud, en los párrafos [0576] y [0577].

Algunos ejemplos de compuestos de la Fórmula P1 incluyen los compuestos **10, 15, 20, 25, 60 y 78** dentro de la solicitud tal como fue radicada. Los compuestos **10, 15, 20, 25, 60, y 78** se describen claramente en la solicitud en las FIGS. 1, 6, 7, 8, 25, y 34, respectivamente. La(s) característica(s) técnica(s) esencial(es) de los compuestos **10, 15, 20, 25, 60, y 78** son sus estructuras químicas y correspondientes funciones químicas y biológicas.

Con respecto a los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de estos, la Solicitante respetuosamente sostiene que las características técnicas esenciales de los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de estos también residen en sus estructuras químicas inherentes y sus correspondientes funciones biológicas. Por ejemplo, como lo apreciaría una persona medianamente versada en la materia, los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de estos tienen estructuras químicas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias.

Las estructuras primarias de los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de estos incluyen secuencias lineales de aminoácidos vinculadas por medio de enlaces amida, como lo apreciaría la persona medianamente versada en la materia.

Las estructuras secundarias de los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de estos incluyen hélices alfa y láminas beta formadas por medio de interacciones entre los aminoácidos presentes en las estructuras primarias de los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de estos, como lo entendería la persona medianamente versada en la materia.

Las estructuras terciarias de los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de estos incluyen el plegamiento adicional de las hélices y láminas en dominios proteínicos, como lo entendería la persona medianamente versada en la materia.

Y, las estructuras cuaternarias de los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de estos incluyen los ensamblajes funcionales de las estructuras arriba mencionadas que proporcionan la funcionalidad química y biológica esencial de los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos, como lo apreciaría la persona medianamente versada en la materia.

Así las cosas, la reivindicación modificada 60 es definida por las características técnicas esenciales ejemplificadas por las estructuras químicas y por las funciones químicas o biológicas correspondientes de las Fórmulas I y P1, y los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de estos.

5.2 De acuerdo con la reivindicación 68 modificada, el primer paso lógico para preparar la Fórmula PP3 es poner en contacto la Fórmula P2 con la Fórmula PP6 bajo condiciones de síntesis de amida para dar la Fórmula PP5. Este primer paso lógico está soportado por medio de descripciones de las modalidades para acoples de amida proporcionados en la solicitud en las FIGS. 9-24, 27-32, y 35-40. La Solicitante sostiene que el segundo paso lógico para hacer la Fórmula PP3 es reducir la Fórmula PP5 con un agente reductor, proporcionando así la Fórmula PP3. El respaldo de este segundo paso lógico se encuentra en descripciones de las modalidades para reducciones nitro también proporcionadas en la solicitud en las FIGS. 9-24, 27-32, y 35-40. La Solicitante considera que la(s) característica(s) técnica(s) esencial(es) de los compuestos reivindicados que se muestran en las FIGS. 9-24, 27-32, y 35-40 son sus estructuras químicas y sus correspondientes funciones químicas y biológicas.

Así las cosas, la reivindicación modificada 68 es definida por las características técnicas esenciales ejemplificadas por las estructuras químicas y las correspondientes funciones químicas o biológicas de las modalidades descritas en las FIGS. 9-24, 27-32, y 35-40.

5.3 De acuerdo con la reivindicación 92 modificada, el primer paso lógico en ésta reivindicación es hacer reaccionar un anticuerpo desglucosilado o fragmento de unión al antígeno o un anticuerpo aglucosilado o fragmento de unión al antígeno con un compuesto de Fórmula PT1 en presencia de transglutaminasa.

El respaldo de éste paso lógico se encuentra en descripciones de las modalidades para condiciones de conjugación de transglutaminasa proporcionadas en la solicitud en los párrafos [0592]-[0594]. Ejemplos de los compuestos de Fórmula PT1 incluyen el compuesto **63** dentro de la solicitud. El compuesto **63** está claramente descrito en la solicitud en la FIG. 26. Con respecto a los anticuerpos desglucosilados o fragmentos de unión al antígeno, los anticuerpos aglucosilados o fragmentos de unión al antígeno, y la(s) transglutaminasa(s) la Solicitante refiere al señor Examinador al planteamiento anterior relacionado con las estructuras primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias de las anteriores proteínas biológicas.

Así pues, la reivindicación modificada 92 es definida por las características técnicas esenciales ejemplificadas por las estructuras y las funciones químicas correspondientes de la Fórmula PT1, los anticuerpos desglucosilados y los fragmentos de unión al antígeno de estos, los anticuerpo aglucosilados y los fragmentos de unión al antígeno de estos, y las transglutaminasas.

5.4 Las reivindicaciones dependientes modificadas 102-107 se refieren a la reivindicación modificada 92. La reivindicación modificada 102 claramente menciona que el compuesto de Fórmula PT1 del paso a), claramente mencionado en la reivindicación modificada 92, tiene la estructura química y la característica técnica esencial correspondiente de función química y biológica del compuesto **63**. La reivindicación modificada 103 claramente cita que la reivindicación modificada 92 paso a) se lleva a cabo en uno o más solventes, como lo entendería la persona medianamente versada en la materia en vista del párrafo [0593] de la solicitud. La reivindicación modificada 104 claramente cita que la reivindicación modificada 92 paso a) se lleva a cabo en agua amortiguada con fosfato, HEPES, o MOPS, como también lo entendería la persona medianamente versada en la materia en vista del párrafo [0593] de la solicitud.

5.5 La reivindicación modificada 105 menciona un segundo paso lógico de hacer reaccionar *adicionalmente* el anticuerpo modificado con glutaminilo con una carga útil reactiva. En otras palabras, la reivindicación modificada 105 proporciona la capacidad de preparar un compuesto conjugado anticuerpo-medicamento o un compuesto conjugado anticuerpo-medicamento

modificado con glutaminilo de Fórmula I que portan tanto un compuesto de Fórmula PT1 como una carga útil. Como lo apreciaría la persona medianamente versada en la materia, los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno contienen múltiples sitios para la conjugación de compuestos biológicamente activos con el fin de tratar trastornos o enfermedades particulares. El segundo paso lógico del método de la reivindicación modificada 105 permite esa estrategia de conjugación.

5.6 La reivindicación modificada 106 menciona un segundo paso lógico de hacer reaccionar *adicionalmente* el anticuerpo modificado con glutaminilo con un enlazador reactivo-carga útil. En otras palabras, la reivindicación modificada 106 proporciona la capacidad de preparar un compuesto conjugado anticuerpo-medicamento o un compuesto conjugado anticuerpo-medicamento modificado por glutaminilo de Fórmula I que porta tanto un compuesto de Fórmula PT1 como un compuesto alternativo de enlazador-carga útil (por ejemplo, los compuestos **10**, **15**, **20**, **25**, **60**, y **78** dentro de la solicitud, como se examinó arriba). Como lo apreciaría la persona medianamente versada en la materia, los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno contienen múltiples sitios para la conjugación de compuestos biológicamente activos con fines de tratar trastornos o enfermedades particulares. El segundo paso lógico del método de la reivindicación modificada 106 permite además dicha estrategia de conjugación.

5.7 La reivindicación modificada 107 menciona un segundo paso lógico de hacer reaccionar *adicionalmente* el anticuerpo modificado con glutaminilo con un un compuesto enlazador reactivo. En otras palabras, la reivindicación modificada 107 proporciona la capacidad de preparar un compuesto conjugado anticuerpo-medicamento o un compuesto conjugado anticuerpo-medicamento modificado por glutaminilo de Fórmula I que porta tanto un compuesto de Fórmula PT1 como un compuesto enlazador alternativo (por ejemplo, los compuestos enlazadores **8**, **14**, **20**, **19**, y **24** dentro de la solicitud). Como lo apreciaría la persona medianamente versada en la materia, los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno contienen múltiples sitios para la conjugación de compuestos biológicamente activos con fines de tratar trastornos o enfermedades particulares.

El segundo paso lógico del método de la reivindicación modificada 107 permite además dicha estrategia de conjugación. El tercer paso lógico del método de la reivindicación modificada 107 es tratar el anticuerpo-compuesto enlazador de la reivindicación modificada 107 paso lógico (b) con una carga útil descrita en la solicitud tal como fue radicada (por ejemplo, ver FIGS. 9-24, 27-32, y 35- 40). Así las cosas, el método de la reivindicación modificada 107 proporciona una forma alternativa lógica de hacer un compuesto de Fórmula I como el de la reivindicación modificada 105, como lo entendería la persona medianamente versada en la materia.

5.8 Así pues, las reivindicaciones modificadas 102-107 son claras, lógicas y son definidas por las características técnicas esenciales ejemplificadas por las estructuras químicas y las correspondientes funciones químicas o biológicas de los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de estos, la Fórmula PT1, los enlazadores, y las cargas útiles.

6. El señor Examinador objeta la reivindicación 116 por falta de claridad porque los anticuerpos mencionados no incluyen características estructurales y funcionales.

Sin embargo, la reivindicación modificada 116 menciona que **BA** es un anticuerpo anti-PSMA, un anticuerpo anti-MUC16, un anticuerpo anti-EGFRvIII, o un anticuerpo anti-STEAP-2.

La Solicitante respetuosamente dirige la atención del señor Examinador a la discusión anterior con respecto a las características estructurales primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias de los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de estos. Dado que los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno mencionados sí contienen esas características estructurales, los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno citados tienen características estructurales.

La Solicitante respetuosamente dirige la atención del Examinador a los párrafos [0581]- [0584] y FIGS. 2-5 de la solicitud, que muestran que los conjugados anticuerpo-medicamento PSMA y MUC16 poseen características funcionales porque los conjugados anticuerpo-medicamento (ADCs) PSMA y MUC16 matan células tumorales que expresan el antígeno.

La Solicitante respetuosamente sostiene que la persona medianamente versada en la materia apreciaría que los ADCs, EGFRvIII y STEAP-2 también matan células tumorales que expresan el antígeno.

Por lo tanto, la Solicitante sostiene que los anticuerpos PSMSA, MUC16, EGFRvIII, y STEAP-2 y los fragmentos de unión al antígeno de estos citados poseen las características funcionales requeridas para la patentabilidad.

7. El señor Examinador objeta la reivindicación 126 por falta de claridad porque los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos no incluyen características estructurales y funcionales.

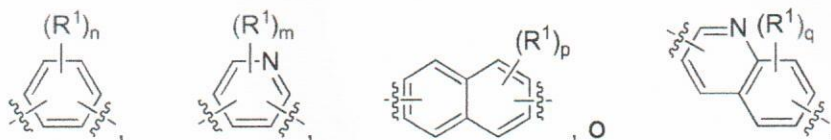
La Solicitante considera que la reivindicación modificada 126 menciona anticuerpo o fragmentos de antígeno adecuados con fines de conjugación.

Como se discutió inmediatamente arriba, la Solicitante sostiene que los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno mencionados sí incluyen las características estructurales requeridas y poseen las características funcionales requeridas para la patentabilidad.

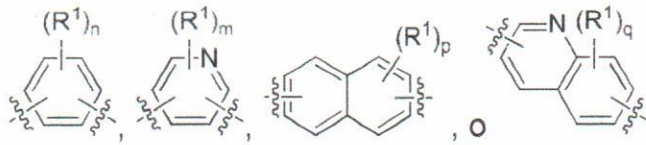
8. El señor Examinador considera que el documento citado WO 2014/145090 D1 afecta la novedad de la solicitud.

Sin embargo, la Solicitante considera que la invención contenida en las reivindicaciones que se acompañan cumple con el requisito de novedad.

La reivindicación modificada 1 menciona compuestos conjugados anticuerpo-medicamento de Fórmula I que se caracterizan porque **A** es

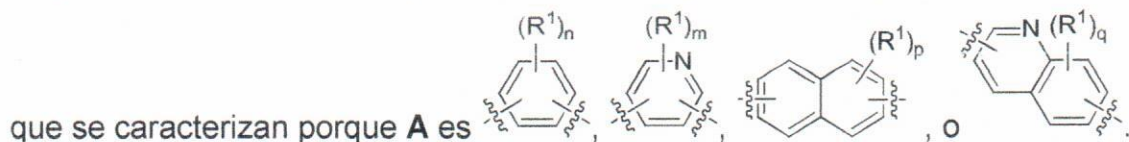


La Solicitante se permite hacer notar que las cargas útiles dentro de la Fórmula I son arilaminas. La reivindicación modificada 45 menciona compuestos enlazador-carga útil de Fórmula P1B que se caracterizan porque **A** es



La Solicitante se permite hacer notar que las cargas útiles dentro de la Fórmula P1B son arilaminas.

La reivindicación modificada 119 cita compuestos que incluyen anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos conjugados a compuestos de Fórmula P1



La Solicitante hace notar que las cargas útiles dentro de la Fórmula P1 son arilaminas.

En los compuestos de las reivindicaciones modificadas 1 y 119, la separación de los enlazadores de las cargas útiles se espera que tenga lugar en los enlaces **L–NH** o **RL–NH** sigma, respectivamente, para proporcionar cargas útiles arilamina.

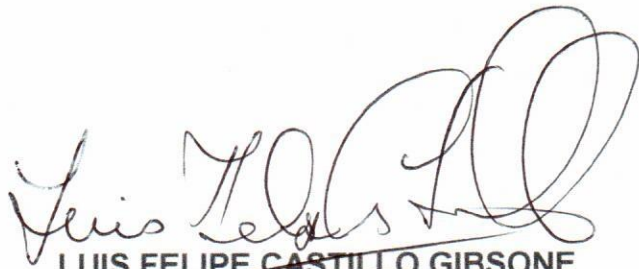
Luego de la conjugación de los compuestos de Fórmula P1B, la separación de los enlazadores de las cargas útiles se espera que tenga lugar en el enlace citrulina–NH amida, también para proporcionar cargas útiles de arilamina.

La Solicitante considera que las reivindicaciones modificadas 1-11, 43, 45-51, 58, 114, 119, 120, 133, y 134 citan las características singulares de la arilamina arriba ilustradas, lo cual anula la objeción.

Consideramos que con las correcciones efectuadas, el capítulo de reivindicaciones que se acompaña resuelve las objeciones planteadas por el señor Examinador.

Les solicitamos se sirvan agregar este escrito y su anexo al expediente y conceder el privilegio solicitado.

De Ustedes Atentamente,



LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

T.P. No. 68.995 del C.S.J.