

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2019/0006455**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO PARA ABLACIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS”**

Solicitante: **NOVARTIS AG**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **17433** notificado electrónicamente el 10 de noviembre de 2021, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por veintiséis (26) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 25 y 27.
- Se modificó la anterior reivindicación 1 con el fin de:
 - Restringir las opciones (9) y (13) del radical A.
 - Eliminar las opciones (10) a (12), (23), (28) y (41) del radical A.
 - Recitar que *“el conjugado no induce degranulación de mastocitos”*.
- Se modificó la anterior reivindicación 21 a fin de eliminar el término “es” como subíndice.
- Se modificó la anterior reivindicación 24 con el propósito de reemplazar la expresión *“menos de 24 -48 horas”* por *“entre 0 y 48 horas”*.

- Las reivindicaciones restantes y sus dependencias fueron reenumeradas de acuerdo con las modificaciones anteriores.

Se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada, así como en las reivindicaciones originales.

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de aclarar la materia reivindicada y para responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

2. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

- El examinador ha indicado “[/]la reivindicación 1 no es clara ni concisa, porque reclama un conjugado de fórmula (I), el cual contiene un anticuerpo que se une específicamente a cKIT humano caracterizado a partir de las secuencias indicadas en las opciones 1 a 43. Sin embargo, al revisar la información contenida en la tabla 1 de la descripción se evidencia que las secuencias corresponden solamente a 5 anticuerpos y no a 43 opciones como las descritas. Por lo tanto, se le sugiere al solicitante definir exclusivamente el anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica”. En respuesta ello, el solicitante respetuosamente considera que la reivindicación en cuestión es clara toda vez que describe un conjugado con secuencias específicas de fragmentos de anticuerpos. Como se discute más adelante, la referencia al anticuerpo 3 (Ab3) (es decir, la reivindicación 1(9)-1(12), 1(23), 1(28) y 1(41)) se ha eliminado de la reivindicación 1. Los cuatro fragmentos de anticuerpos restantes (Ab1, Ab2, Ab4 y Ab5) se describen cada uno en la reivindicación 1 en términos de secuencias CDR que hacen referencia a las definiciones de Kabat, Chothia, IMGT y combinadas, secuencias de cadena pesada y ligera variables Fab/Fab' y secuencias de cadena pesada y ligera Fab/Fab'. Estas secuencias describen suficientemente las características estructurales esenciales de los fragmentos de anticuerpo de la presente invención.

Adicionalmente, se modificó la reivindicación 1 para establecer que “*el conjugado no induce desgranulación de mastocitos*”, la cual una característica funcional esencial compartida entre los fragmentos de anticuerpos reivindicados y los conjugados de los mismos. Teniendo en cuenta que se recitan las secuencias específicas de fragmentos de anticuerpo y una característica funcional esencial de los fragmentos de anticuerpos reivindicados, respetuosamente se considera que la presente invención es clara y se distingue inequívocamente del estado de la técnica.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. Descripción

En relación con la objeción realizada a la descripción indicando que supuestamente no divulga la invención de manera suficientemente completa para que una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), respetuosamente se considera que la materia reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio está completamente sustentada por la descripción inicialmente presentada. Por lo tanto, se considera que un experto en la materia podría desarrollar cualquiera de los conjugados reivindicados en las reivindicaciones 8 a 15, que dependen de la reivindicación 1, e incorporan sus limitaciones, basándose en las diversas formas de realización y en los Ejemplos que se proporcionan en la descripción.

4. Unidad de Invención

Respecto a la supuesta falta de unidad de invención, se hace notar que la reivindicación 1 ha sido enmendada para eliminar la referencia a cualquier secuencia relativa a Ab3 (es decir, la reivindicación 1(9)-1(12), 1(23), 1(28) y 1(41)). Las secuencias restantes pertenecientes a Ab1, Ab2, Ab4 y Ab5 comparten características inventivas que son comunes a cada uno de Ab1, Ab2, Ab4 y Ab5. En concreto, estos fragmentos de anticuerpos y sus conjugados no inducen desgranulación de mastocitos. Por lo tanto, como se discute con más detalle a continuación, estos fragmentos de anticuerpos anti-cKit y sus conjugados son inventivos con respecto a la técnica anterior. Por esta razón, la nueva reivindicación 1 no carece de unidad de invención y representa un grupo inventivo de conjugados.

5. Nivel inventivo

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 21 de diciembre de 2016.

En esta oportunidad se han citado los documentos WO2015/138615 (D1), WO2014/150937 (D2) y WO2016/020791 (D3).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente a los documentos citados, tal como se muestra a continuación:

La reivindicación independiente 1 se modificó previamente para recitar combinaciones específicas de secuencias CDR, VL/VH y HC/LC de fragmentos de anticuerpos anti-cKit (es decir, Ab1, Ab2, Ab4, Ab5), tal como se revela en la descripción inicialmente presentada. En respuesta al oficio que se contesta, se ha modificado nuevamente la reivindicación 1 para eliminar la referencia a cualquier secuencia perteneciente a Ab3 (es decir, la reivindicación 1(9)-1(12), 1(23), 1(28) y 1(41)). **Ninguna** de las combinaciones específicas de las secuencias Fab/Fab' CDR, VH/VL y HC/LC que se recitan en la nueva reivindicación 1 se divulgan en D1 y D3 con una identidad del 100%.

En consecuencia, las secuencias de fragmentos de anticuerpos c-Kit reivindicadas son inventivas con respecto a la técnica anterior.

Adicionalmente, la reivindicación 1 también ha sido enmendada para recitar que “*el conjugado no induce desgranulación de mastocitos*”. D1 no revela anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o conjugados de los mismos que no induzcan la desgranulación de los mastocitos. D3 sólo indica que los anticuerpos anti-cKIT NEG085 y 20376 no inducen la desgranulación de los mastocitos. Sin embargo, ninguna de esas secuencias de anticuerpos se recita en la reivindicación 1 y D3 no proporciona ninguna secuencia adicional de anticuerpos ni orientación para hacer conjugados de los mismos con las mismas características.

Contrariamente a lo detallado en el requerimiento, existe un efecto técnico especial asociado a las secuencias de fragmentos de anticuerpos anti-cKit reivindicadas. La presente solicitud describe el comportamiento único de los Fabs anti-c-Kit reivindicados como inactivos en ensayos de mastocitos, incluso en presencia de entrecruzantes. La falta de desgranulación sin entrecruzamiento también se observó con ciertos anticuerpos de longitud completa, como se muestra en la presente solicitud para la condición de “*cero entrecruzante*”. Sin embargo, cuando se añade el entrecruzante a estos anticuerpos de longitud completa, se desencadena la desgranulación de los mastocitos en el ensayo. Por el contrario, los fragmentos Fab y Fab' de la presente invención no tienen actividad en el ensayo independientemente de la presencia o ausencia de entrecruzante.

Así pues, la presente solicitud demuestra que evitar la desgranulación con el entrecruzamiento es una ventaja única de los fragmentos Fab/Fab' reivindicados y sus conjugados. El entrecruzador en el ensayo *in vitro* de esta solicitud pretende imitar el potencial de los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos para ser multimerizados a través de procesos naturales. Esto podría ser importante en el contexto de la unión a la superficie celular, los anticuerpos anti-droga u otros mecanismos de multimerización que pueden ocurrir *in vivo* y que podrían influir en el comportamiento cuando se dosifica a un paciente.

Por lo tanto, respetuosamente se considera que una persona versada no sería conducida directamente, en vista de las enseñanzas de cualquiera de las referencias del arte previo, para probar los conjugados actualmente reivindicados con la expectativa de que los fragmentos Fab/Fab' serían inactivos en un mastocito con ensayo de entrecruzamiento, proporcionando así un perfil único de los conjugados para el desarrollo clínico.

Por estas razones, respetuosamente se considera que la reivindicación 1 es inventiva respecto a D1 y D3.

Finalmente, si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente

universal. La presente solicitud con reivindicaciones similares fue concedida en Australia y Argelia, por lo tanto la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro entonces que la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D1, D2 y D3, no llegaría a la presente invención, tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 26 presentadas junto con este memorial.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación. Adicionalmente, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.

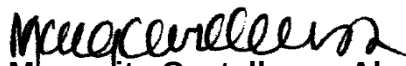
6. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado veintiséis (26) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a la solicitud.
- Comprobante de pago en línea por concepto de nuevo examen de patentabilidad.

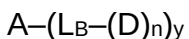
Señora Directora,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/magm
P5203

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



Fórmula (I)

donde:

A es un fragmento de anticuerpo que específicamente se une a cKIT humano, donde el fragmento de anticuerpo se selecciona entre cualquiera de los siguientes:

- (1) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 1) de SEQ ID NO: 1, (b) una HCDR2 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 2) de SEQ ID NO: 2, y (c) una HCDR3 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 3) de SEQ ID NO: 3; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Liviana 1) de SEQ ID NO: 16, (e) una LCDR2 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Liviana 2) de SEQ ID NO: 17, y (f) una LCDR3 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Liviana 3) de SEQ ID NO: 18;
- (2) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 4, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 5, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 3; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 19, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 20, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 21;
- (3) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 6, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 2, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 3; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID

NO: 16, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 17, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 18;

(4) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 7, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 8, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 9; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 22, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 20, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 18;

(5) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 27, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 28, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 29; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 42, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 17, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 43;

(6) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 30, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 31, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 29; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 44, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 20, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 45;

(7) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 32, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 28, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 29; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 42, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 17, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 43;

(8) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 33, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 34, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 35; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID

NO: 46, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 20, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 43;

(9) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 60, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 61, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 62; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 75, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 76, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 77;

(10) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 63, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 64, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 62; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 78, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 79, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 80;

(11) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 65, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 61, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 62; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 75, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 76, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 77;

(12) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 66, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 67, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 68; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 81, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 79, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 77;

(13) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 86, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 87, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 88; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID

- NO: 101, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 102, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 103;
- (14) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 89, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 90, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 88; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 104, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 105, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 106;
- (15) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 91, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 87, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 88; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 101, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 102, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 103;
- (16) un Fab o Fab' que comprende (i) una región variable de cadena pesada que comprende (a) una HCDR1 de SEQ ID NO: 92, (b) una HCDR2 de SEQ ID NO: 93, (c) una HCDR3 de SEQ ID NO: 94; y (ii) una región variable de cadena liviana que comprende: (d) una LCDR1 de SEQ ID NO: 107, (e) una LCDR2 de SEQ ID NO: 105, y (f) una LCDR3 de SEQ ID NO: 103;
- (17) un Fab o Fab' que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende SEQ ID NO: 10, y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende SEQ ID NO: 23;
- (18) un Fab o Fab' que comprende una VH que comprende SEQ ID NO: 36, y una VL que comprende SEQ ID NO: 47;
- (19) un Fab o Fab' que comprende una VH que comprende SEQ ID NO: 69, y una VL que comprende SEQ ID NO: 82;
- (20) un Fab o Fab' que comprende una VH que comprende SEQ ID NO: 95, y una VL que comprende SEQ ID NO: 108;
- (21) un Fab' que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 14, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 25;

- (22) un Fab' que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 40, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 49;
- (23) un Fab' que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 73, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 84;
- (24) un Fab' que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 99, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 110;
- (25) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 118, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 122;
- (26) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 118, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 123;
- (27) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 124, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 128;
- (28) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 124, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 129;
- (29) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 130, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 134;
- (30) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 130, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 135;
- (31) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 136, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 140;
- (32) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 141, y una cadena liviana que comprende SEQ ID NO: 145;
- (33) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 119, 120 o 121, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25;
- (34) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 125, 126, o 127, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49;

(35) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 137, 138, o 139, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84; o

(36) un Fab que comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre SEQ ID NO: 142, 143, o 144, y una cadena liviana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110;

L_B es un enlazador, donde cada L_B se selecciona independientemente de un enlazador escindible o un enlazador no-escindible;

D es un agente citotóxico, donde cada D es un agente citotóxico seleccionado independientemente entre una auristatina, una amanitina, un maitansinoide o una saporina;

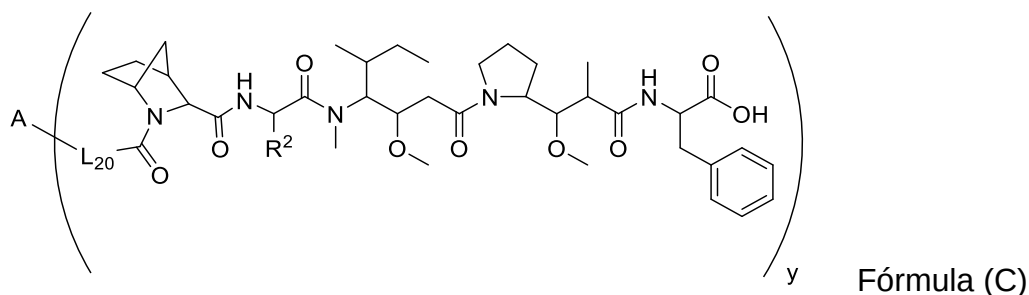
n es un número entero que va desde 1 hasta 10; y

y es un número entero que va desde 1 hasta 10; y

donde el conjugado no induce degranulación de mastocitos.

2. El conjugado de la reivindicación 1, donde n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8.
3. El conjugado de la reivindicación 1, donde y es 1, 2, 3 o 4.
4. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde cada D es un agente citotóxico seleccionado independientemente entre una auristatina, una amanitina o un maitansinoide.
5. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde cada D es un agente citotóxico seleccionado independientemente entre una auristatina o una amanitina.

6. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde cada L_B es un enlazador escindible.
7. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde cada L_B es un enlazador no-escindible.
8. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene la estructura de Fórmula (C):



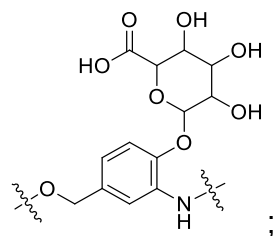
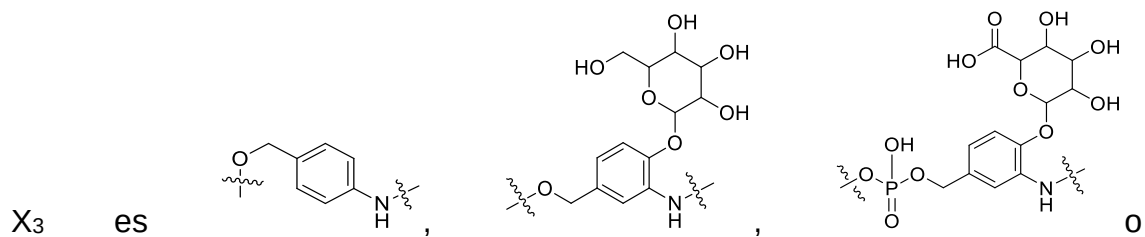
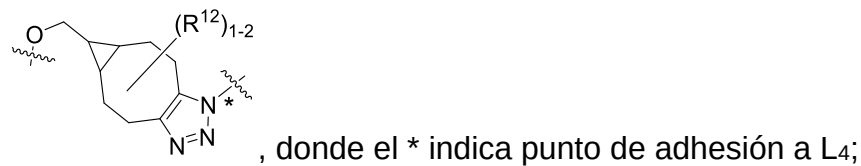
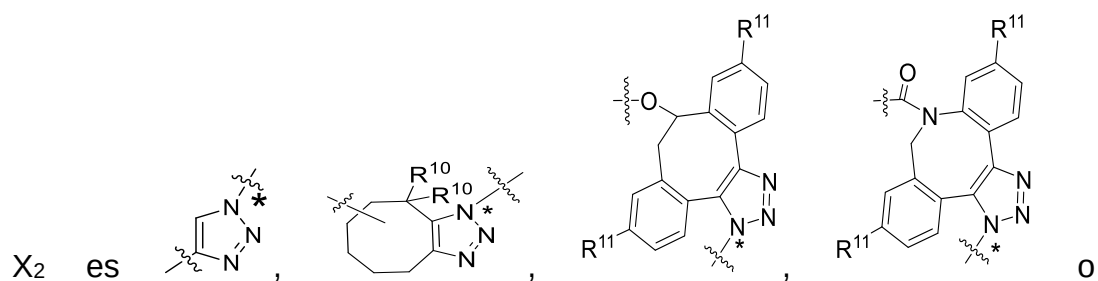
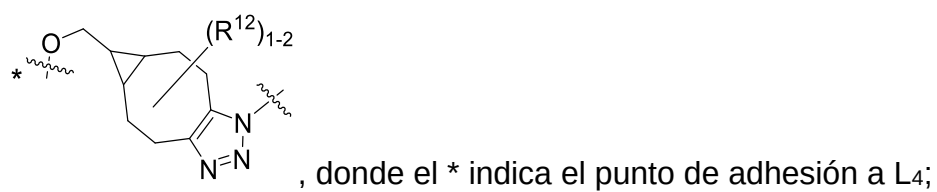
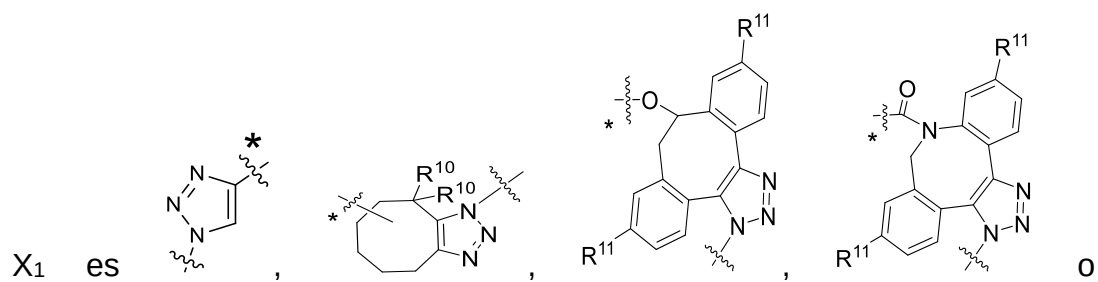
donde:

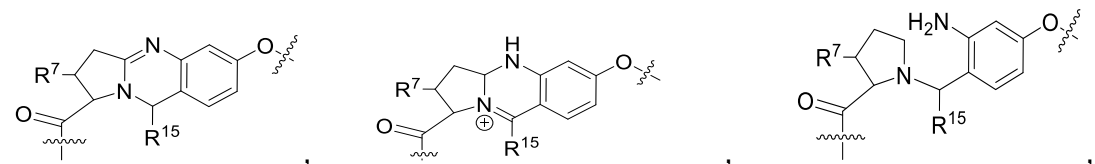
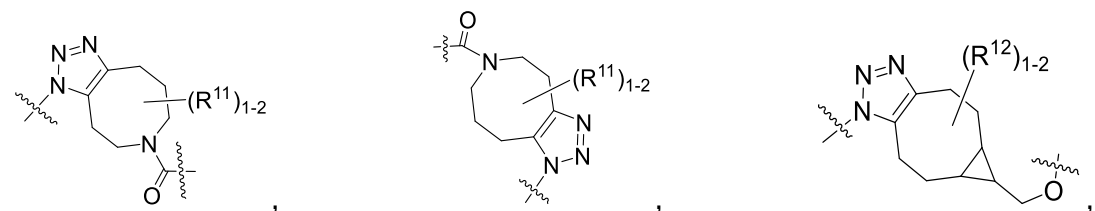
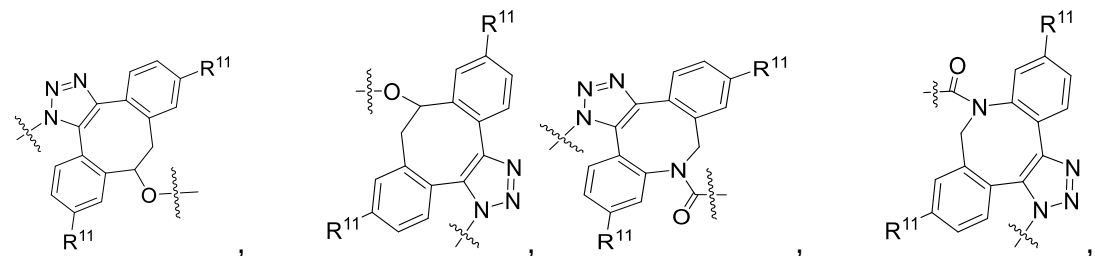
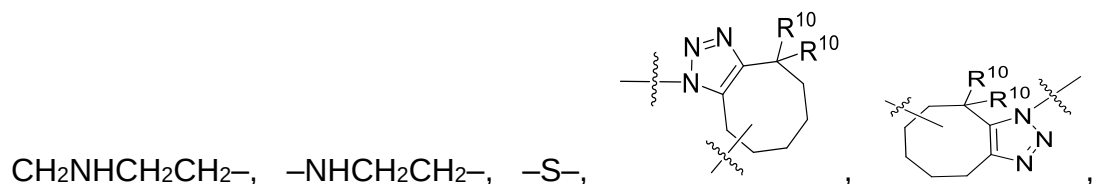
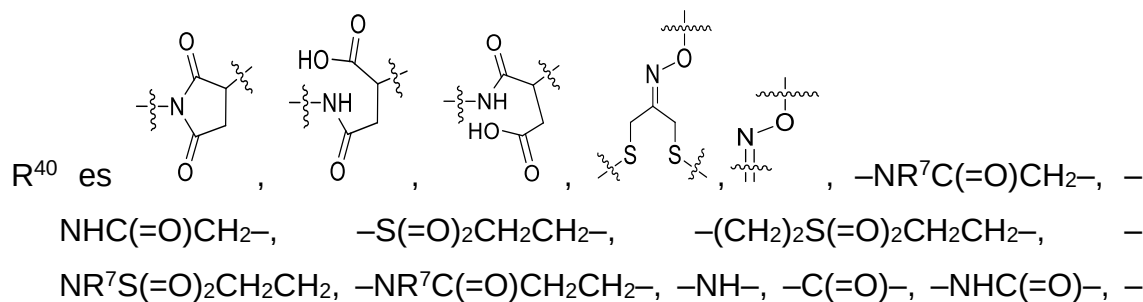
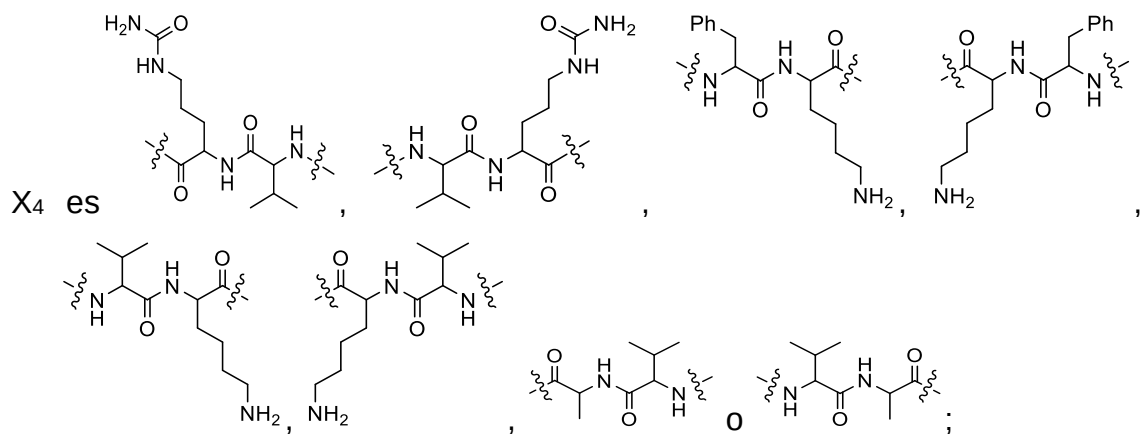
R^2 es alquilo C_1-C_6 ;

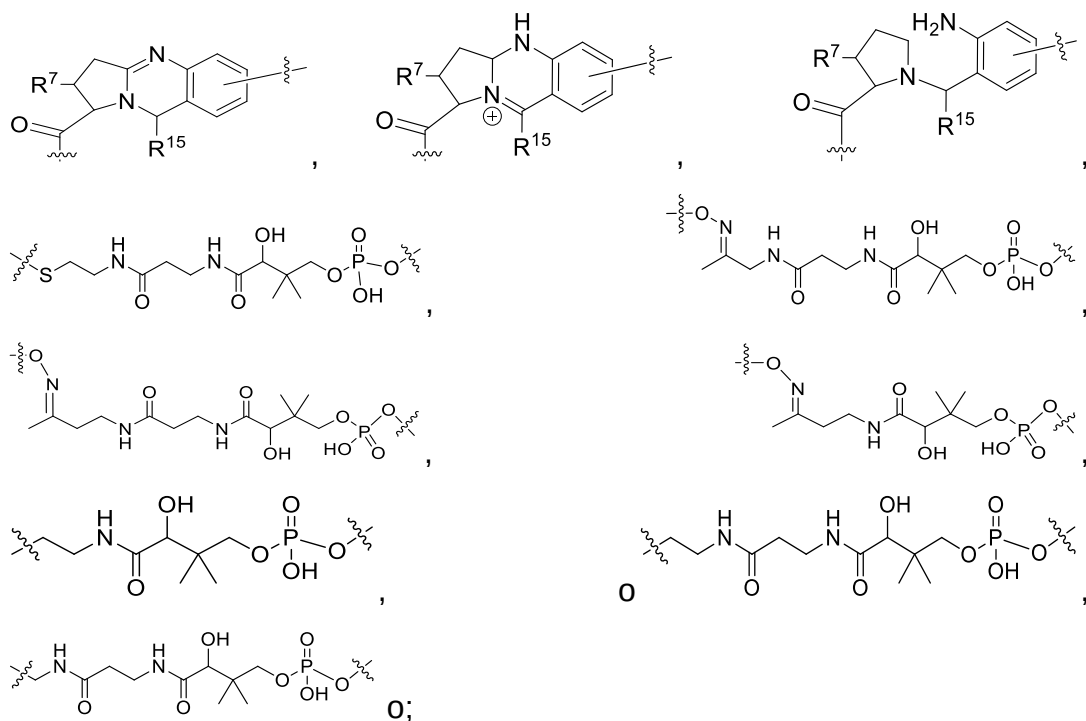
L_{20} es $-L_1R^{40}$;

L_1 es $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4-$, $-((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4-$, $-$
 $((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mX_1(CH_2)_m-$, $-$
 $(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m-$, $-$
 $((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$, $-((CH_2)_mO)_pCH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m-$, $-$
 $X_3X_4C(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$, $-X_3X_4C(=O)(CH_2)_m-$, $-$
 $X_3C(=O)(CH_2)_nNHC(=O)(CH_2)_m-$, $-$
 $X_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mC(R_7)_2-$, $-$
 $(CH_2)_mC(R_7)_2SS(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m-$ o $-$
 $(CH_2)_mX_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m-$;

L_4 es $-((CH_2)_m-$;







cada R⁷ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁–C₆;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁–C₆, F, Cl, y –OH;

cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁–C₆, F, Cl, –NH₂, –OCH₃, –OCH₂CH₃, –N(CH₃)₂, –CN, –NO₂ y –OH;

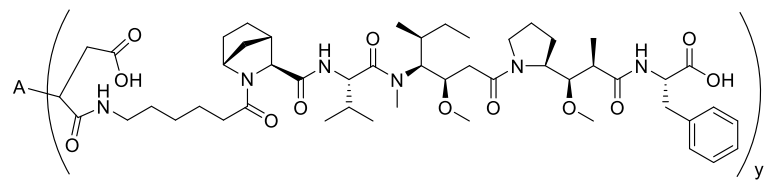
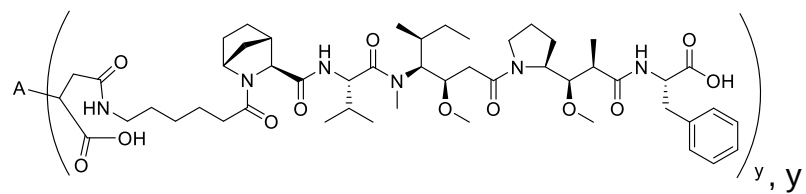
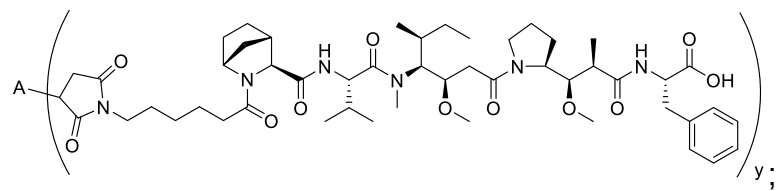
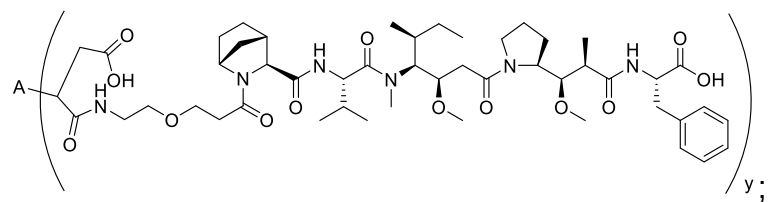
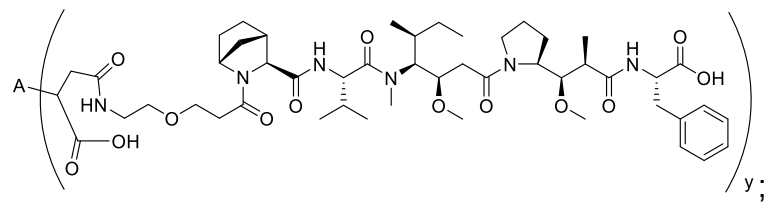
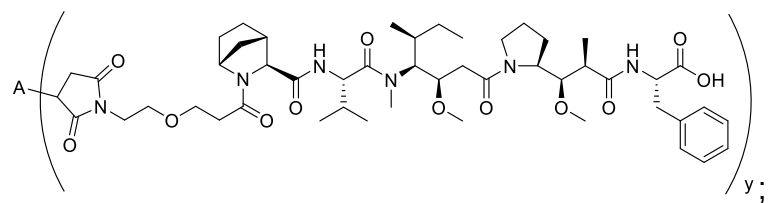
cada R¹² se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁–₆, flúor, benciloxi sustituido con –C(=O)OH, bencilo sustituido con –C(=O)OH, alcoxi C₁–₄ sustituido con –C(=O)OH y alquilo C₁–₄ sustituido con –C(=O)OH;

cada R¹⁵ se selecciona independientemente entre H, –CH₃ y fenilo;

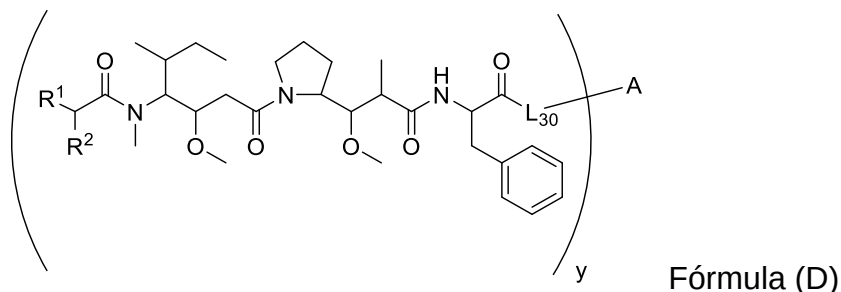
cada m se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y

cada p se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14.

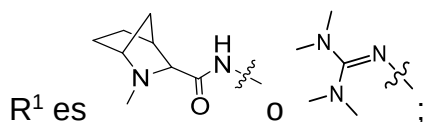
9. El conjugado de la reivindicación 8, que se selecciona entre



10. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene la estructura de Fórmula (D):



donde:

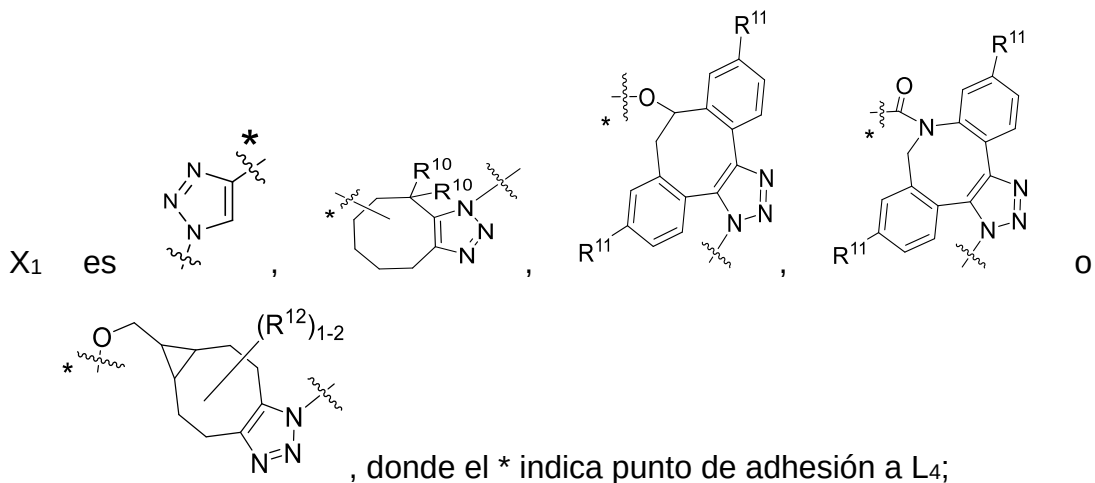


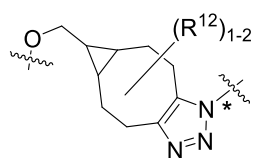
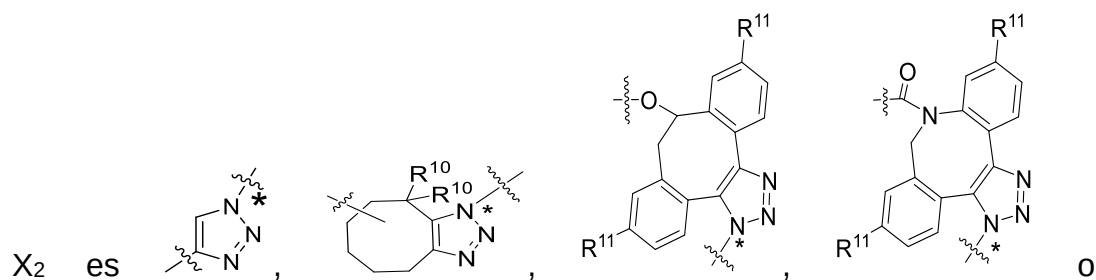
R^2 es alquilo C_1-C_6 ;

L_{30} es $-L_5R^{40}$;

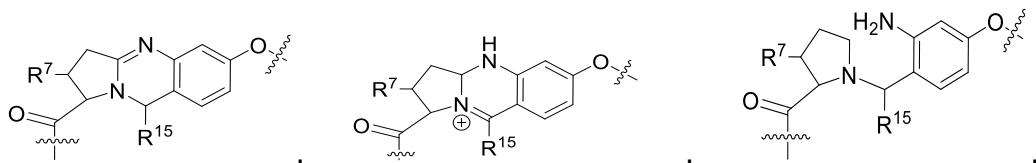
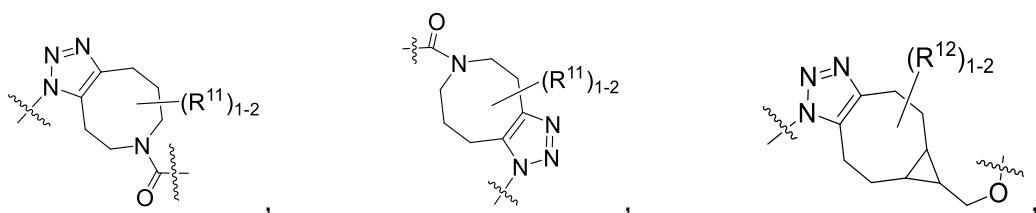
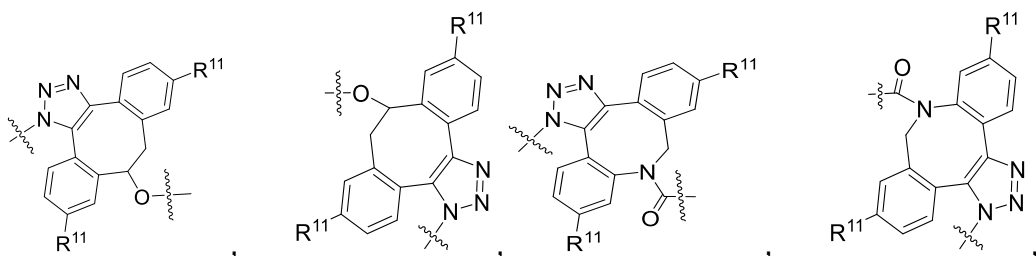
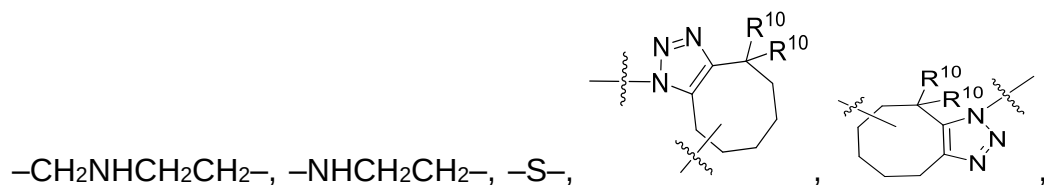
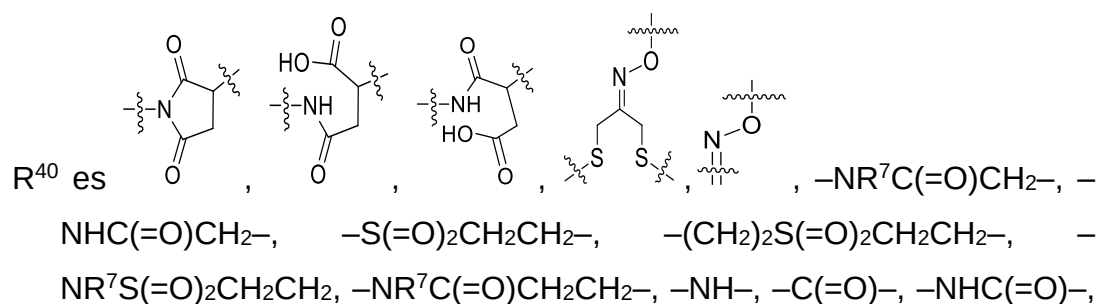
L_4 es $-((CH_2)_m$;

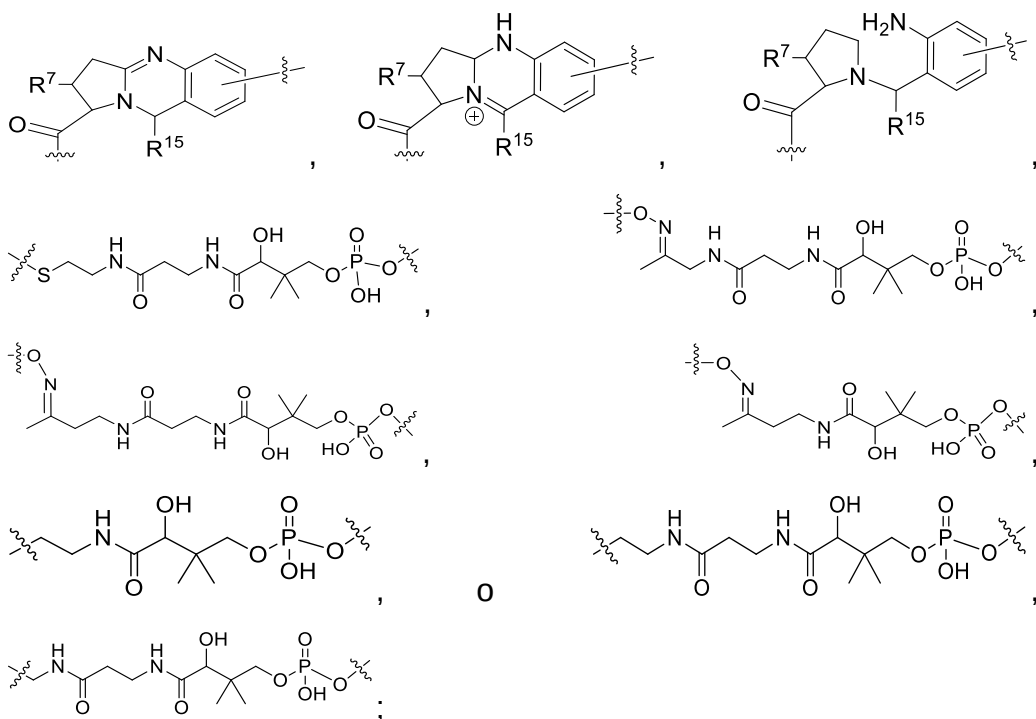
L_5 es $-NHS(=O)_2(CH_2)_mX_1L_4$, $-NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_1L_4$, $-$
 $NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mX_2L_4$, $-NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m$, $-NH(CH_2)_m$, $-$
 $NH(CH_2)_mX_1(CH_2)_m$, $-NH(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m$, $-$
 $NH(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m$, $-$
 $NH((CH_2)_mO)_p(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m$, $-$
 $NH((CH_2)_mO)_pCH_2)_mC(=O)NH(CH_2)_m$, $-NH(CH_2)_nC(R_7)_2$, $-$
 $NH(CH_2)_mC(R_7)_2SS(CH_2)_mNHC(=O)(CH_2)_m$ o $-$
 $NH(CH_2)_mX_3C(=O)(CH_2)_mNHC(=O)((CH_2)_mO)_p(CH_2)_m$;





, donde el * indica punto de adhesión a L4;





cada R^7 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 ;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , F, Cl, y $-OH$;

cada R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , F, Cl, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CN$, $-NO_2$ y $-OH$;

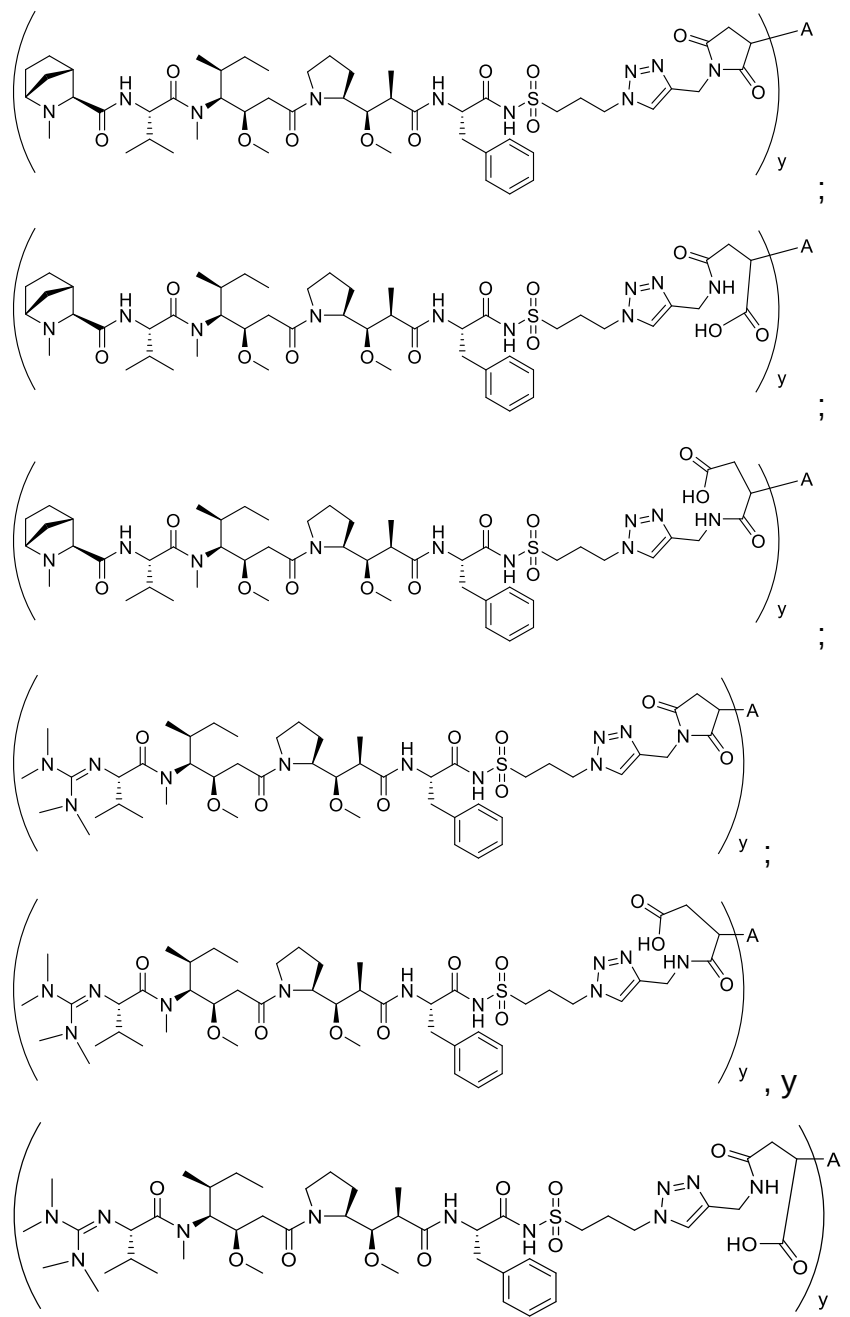
cada R^{12} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_1-6 , flúor, benciloxi sustituido con $-C(=O)OH$, bencilo sustituido con $-C(=O)OH$, alcoxi C_1-4 sustituido con $-C(=O)OH$ y alquilo C_1-4 sustituido con $-C(=O)OH$;

cada R^{15} se selecciona independientemente entre H, $-CH_3$ y fenilo;

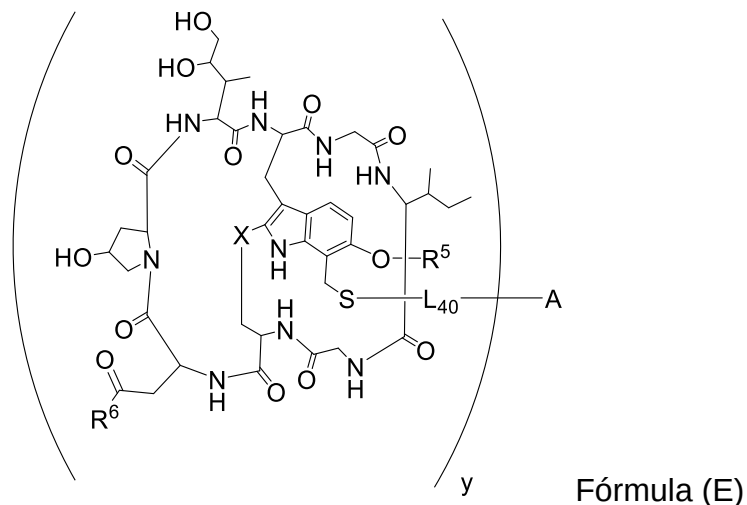
cada m se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10, y

cada p se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14.

11. El conjugado de la reivindicación 10 que se selecciona entre



12. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene la estructura de Fórmula (E):



donde:

X es S(=O), S(=O)₂ o S;

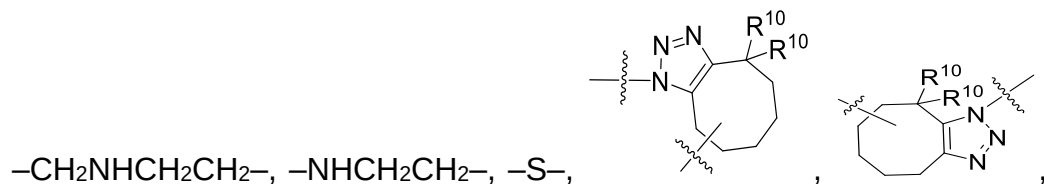
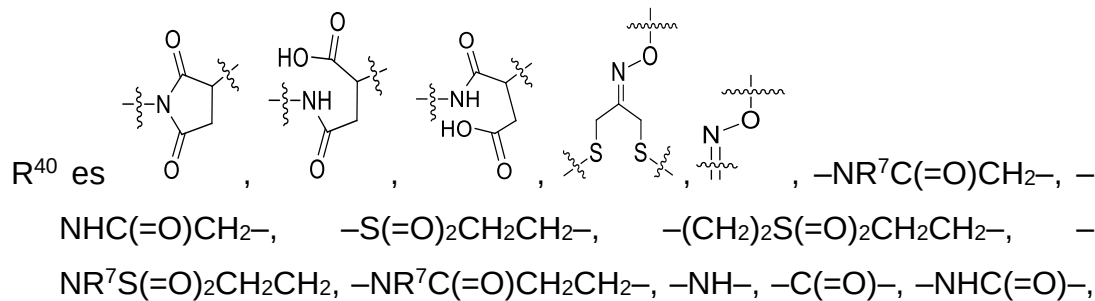
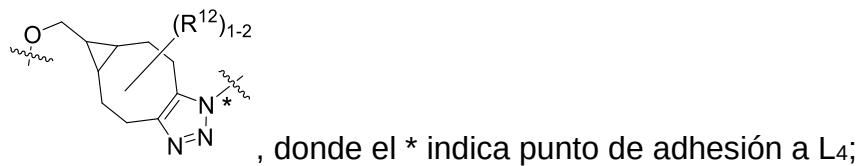
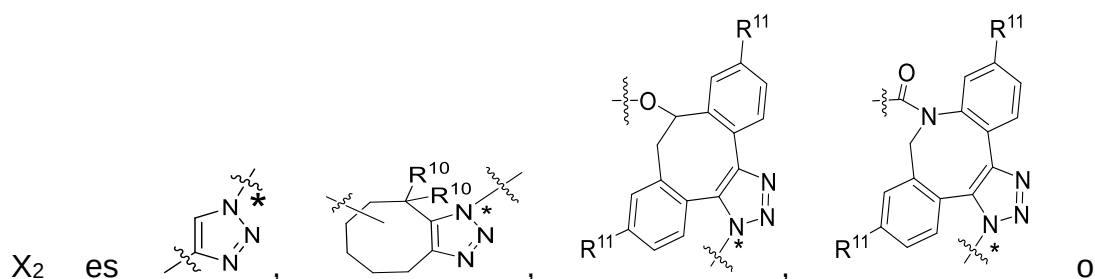
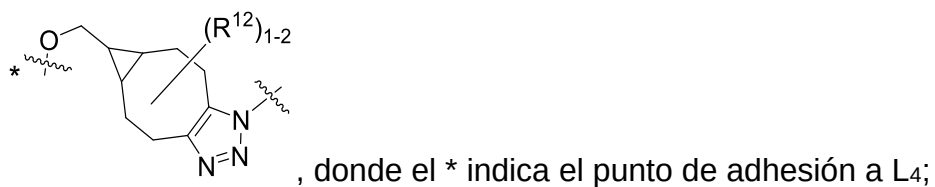
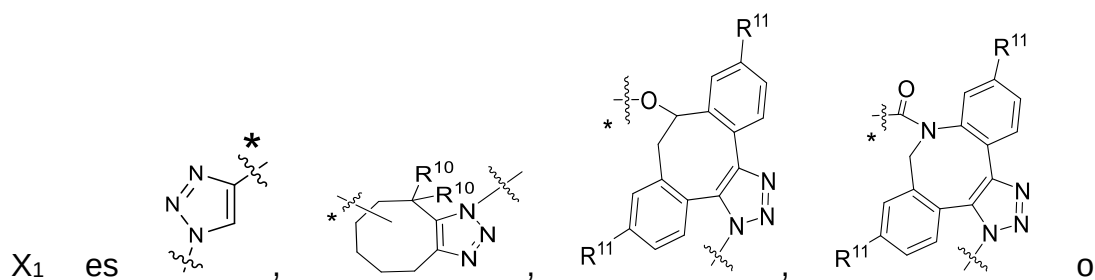
R⁵ es H, -CH₃ o -CD₃;

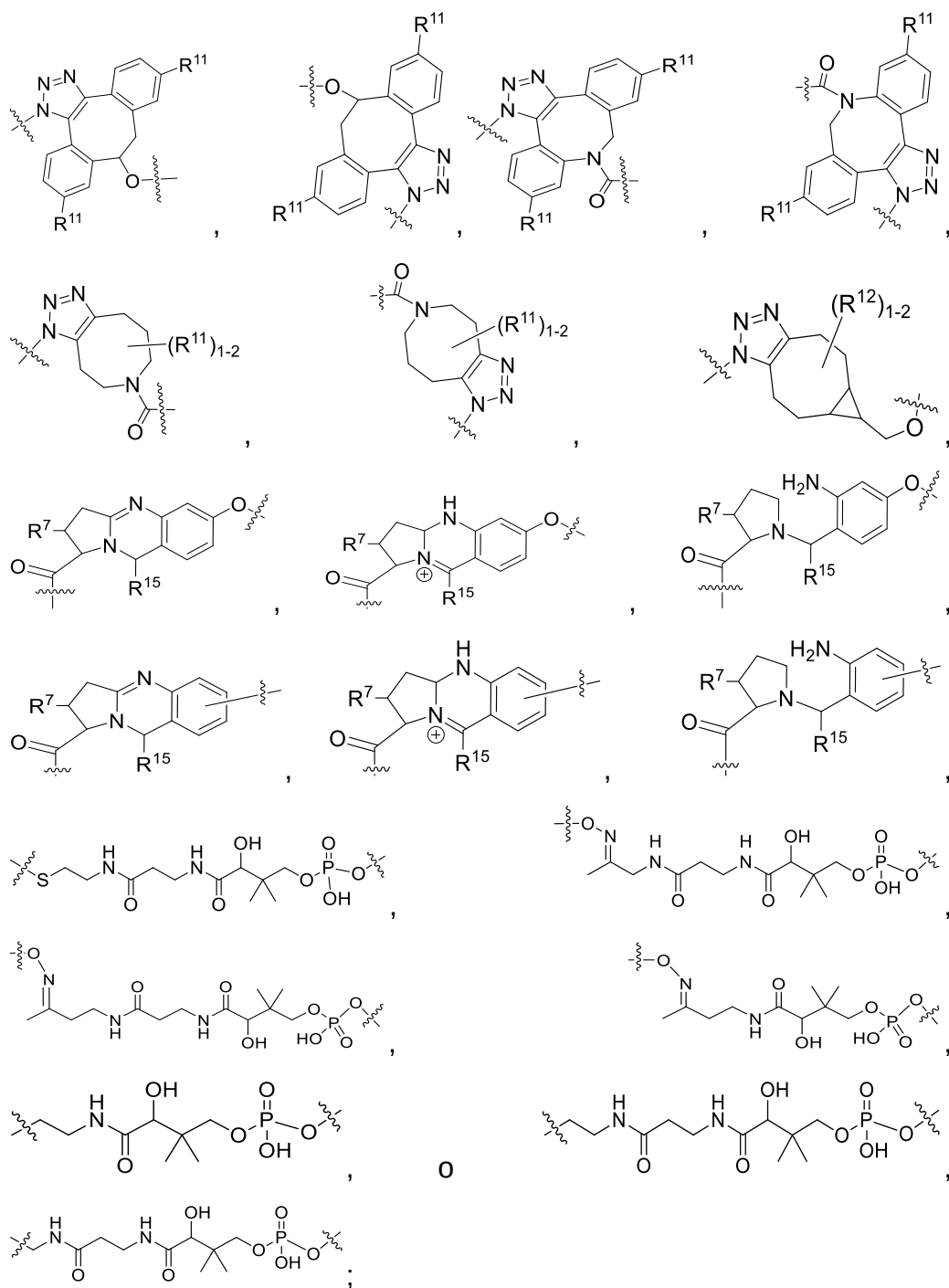
R⁶ es -NH₂ o -OH;

L₄₀ es -L₆R⁴⁰;

L₆ es -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄-, -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄-, -
 L₄NHC(=O)NH((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₁L₄-, - L₄NHC(=O)NH
 ((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mX₂L₄-, -((CH₂)_mO)_p(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-, -
 (CH₂)_mX₁(CH₂)_m-, -(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m-, -
 (CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m-, -
 ((CH₂)_mO)_p(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m-, -((CH₂)_mO)_pCH₂)_mC(=O)NH(CH₂)_m-,
 -(CH₂)_mC(R₇)₂- o -(CH₂)_mC(R₇)₂SS(CH₂)_mNHC(=O)(CH₂)_m-;

L₄ es -((CH₂)_m);

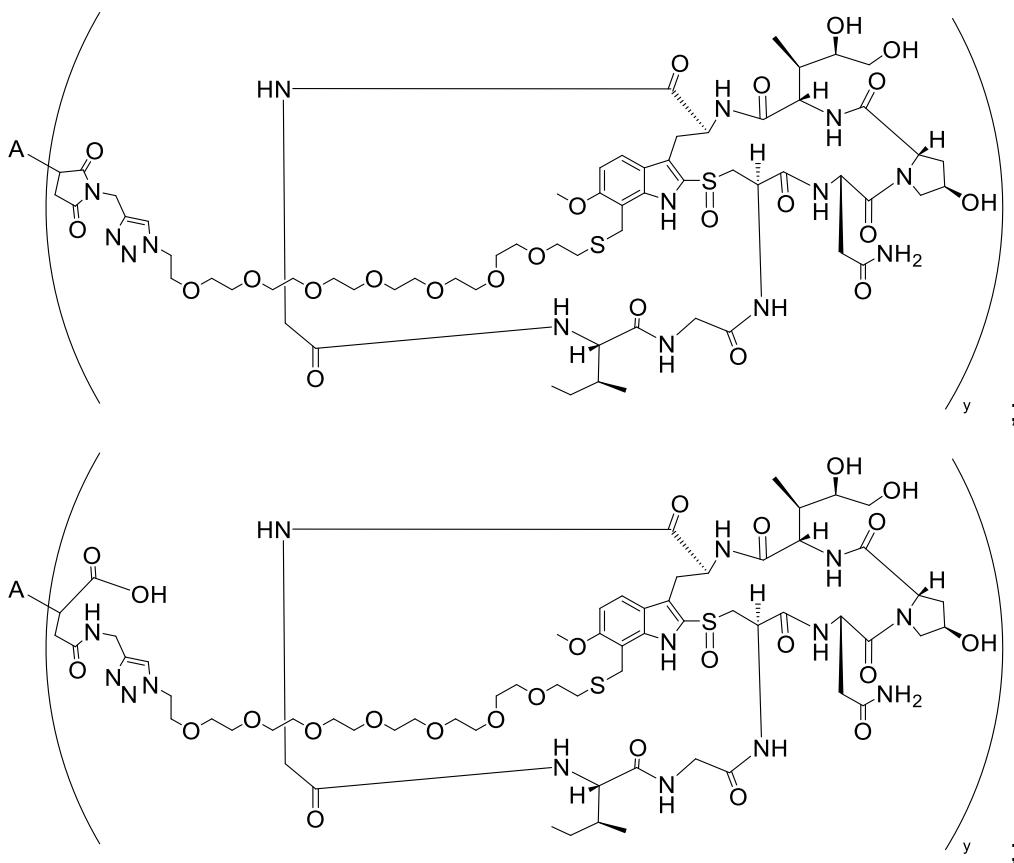


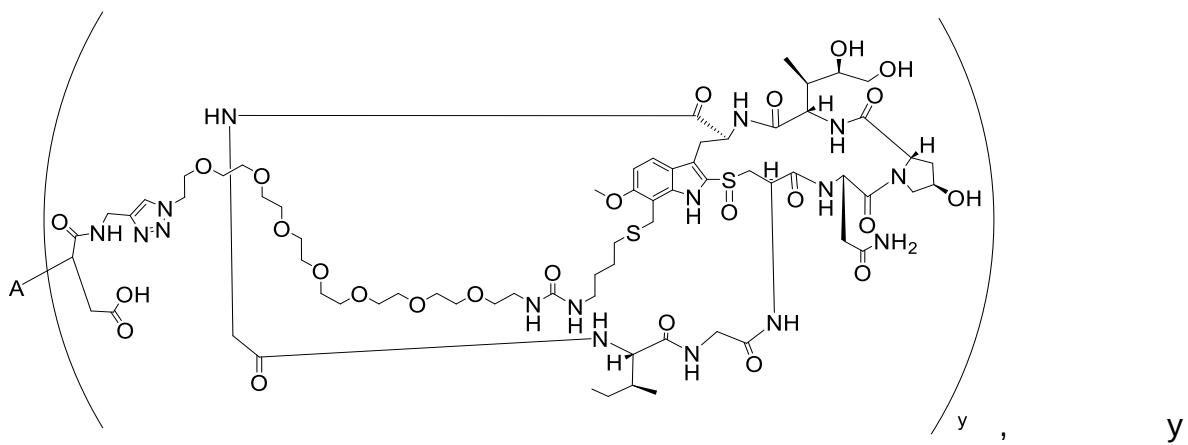
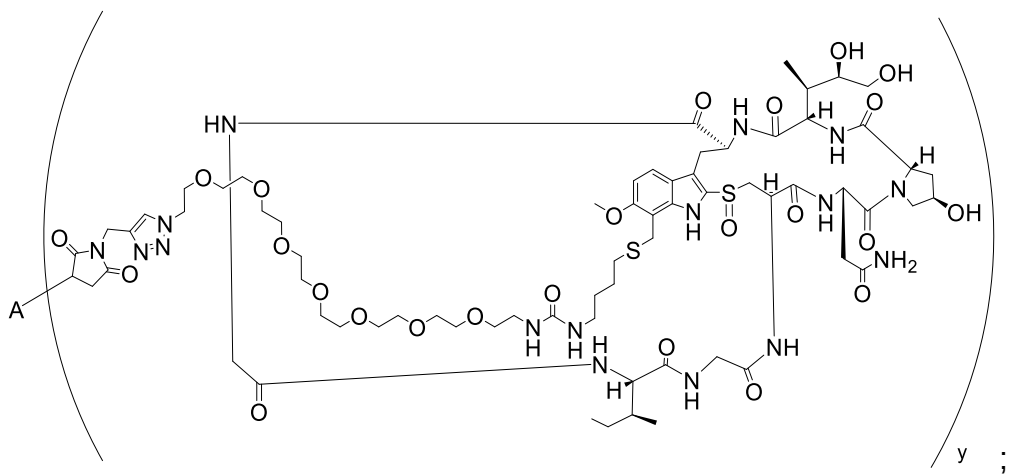
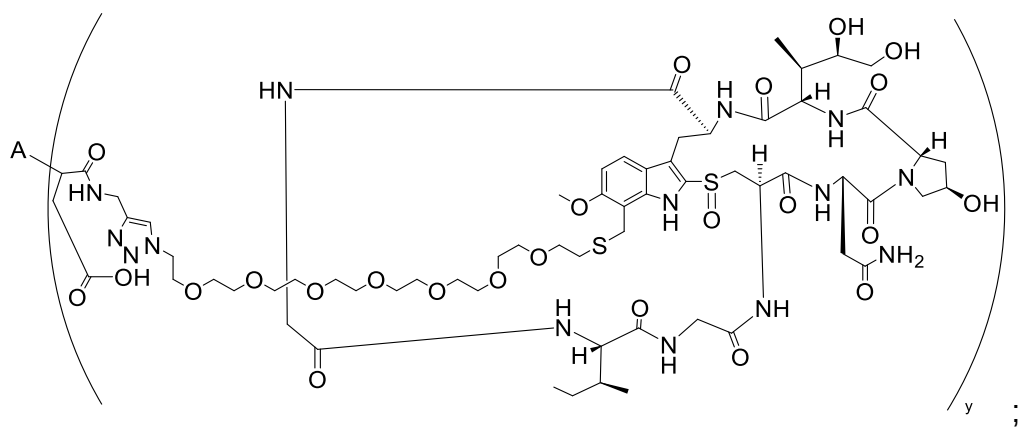


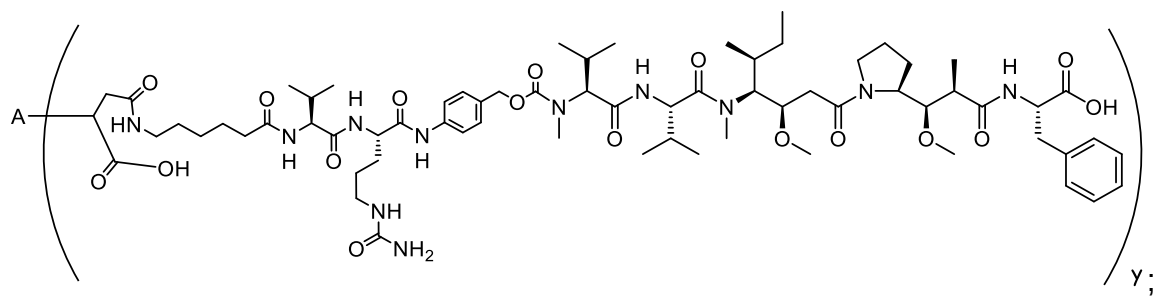
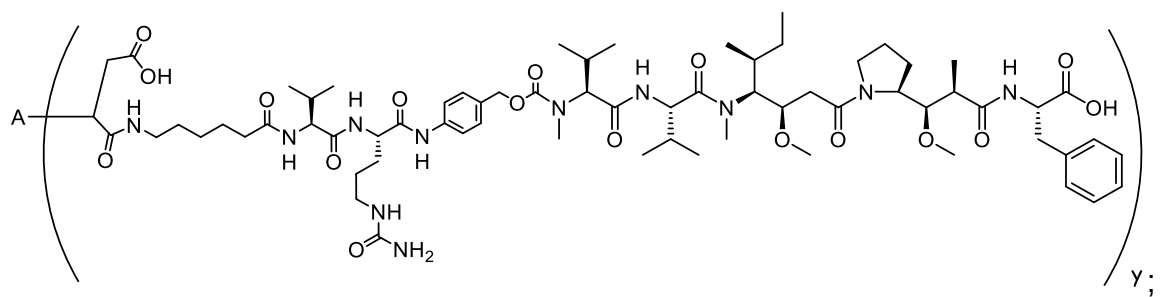
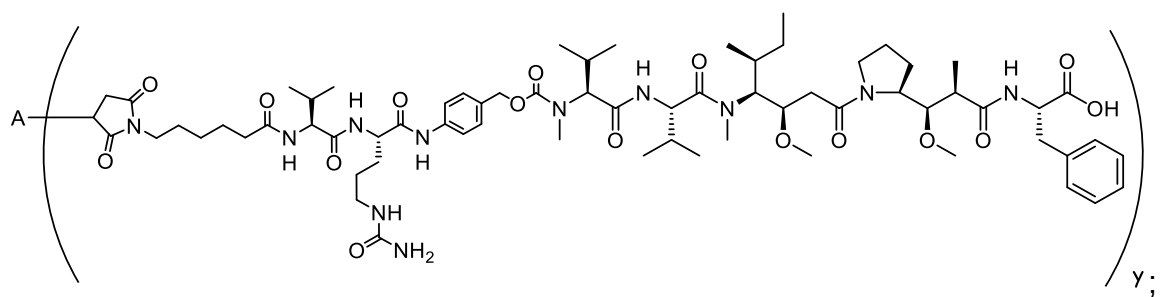
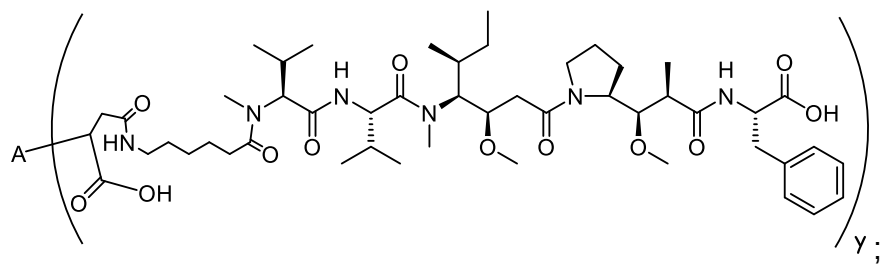
cada R⁷ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁–C₆;
 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁–C₆, F, Cl, y –OH;
 cada R¹¹ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁–C₆, F, Cl, –NH₂, –OCH₃, –OCH₂CH₃, –N(CH₃)₂, –CN, –NO₂ y –OH;

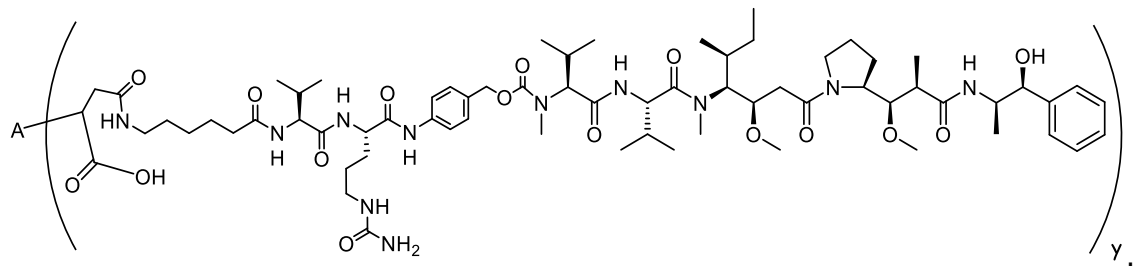
cada R^{12} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , flúor, benciloxi sustituido con $-C(=O)OH$, bencilo sustituido con $-C(=O)OH$, C_{1-4} alcoxi sustituido con $-C(=O)OH$ y alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(=O)OH$;
 cada R^{15} se selecciona independientemente entre H, $-CH_3$ y fenilo;
 cada m se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10,
 y
 cada p se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14.

13. El conjugado de la reivindicación 12 que se selecciona entre:

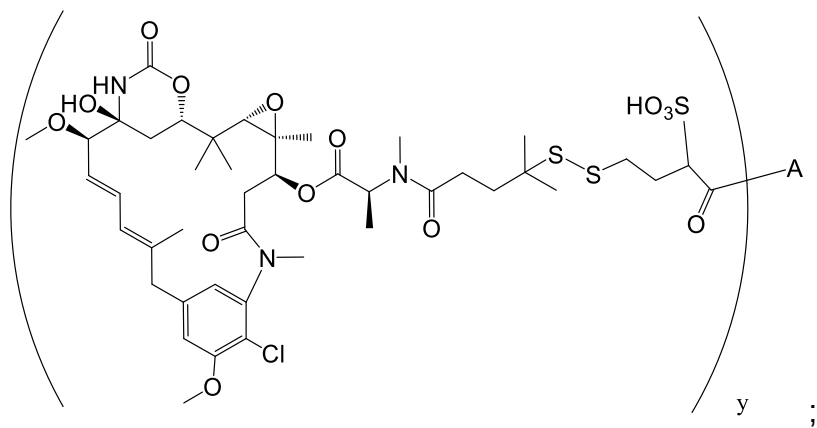
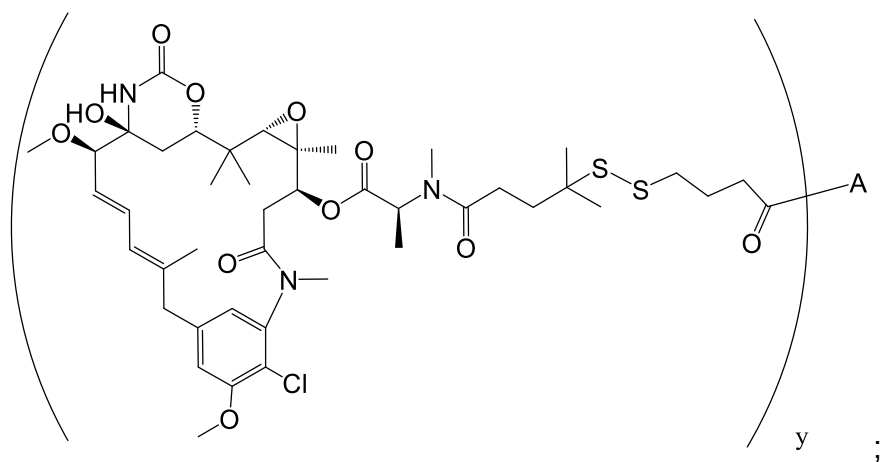
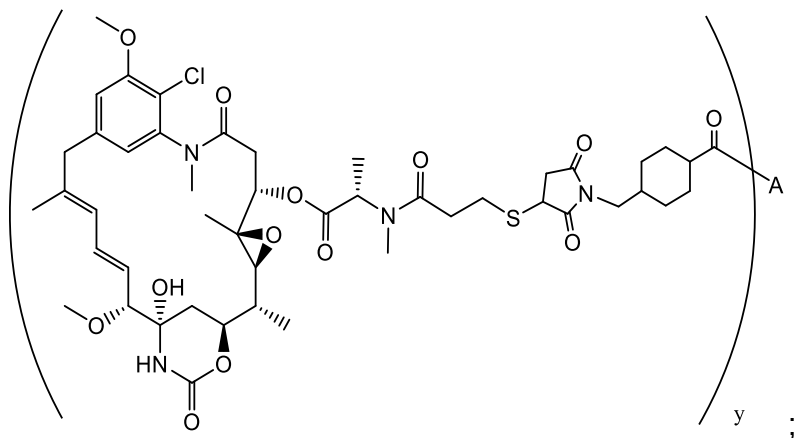


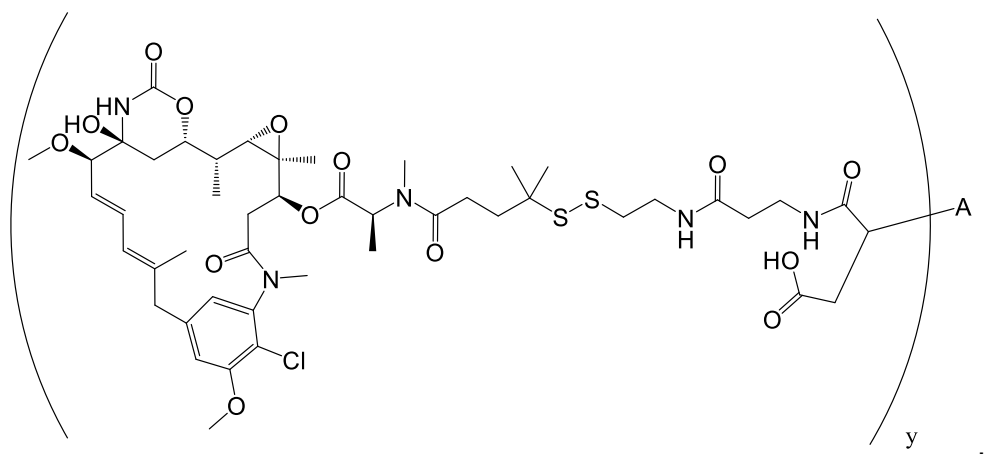
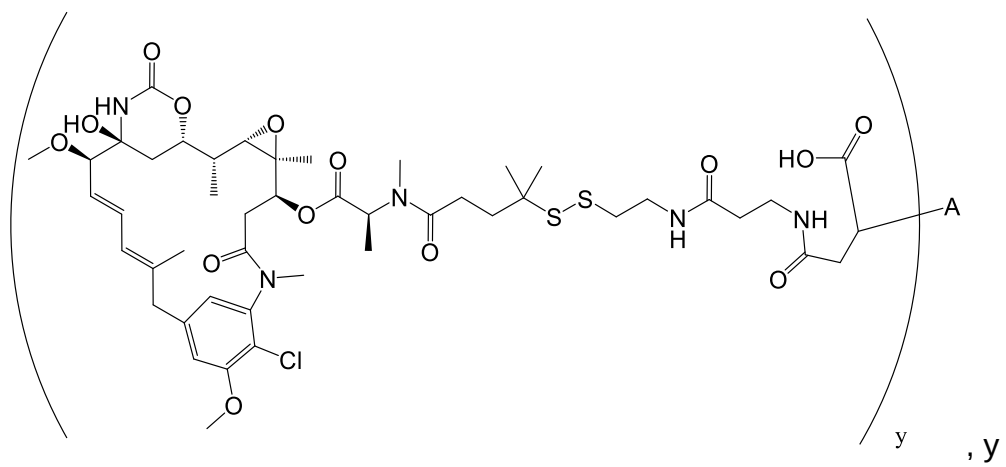
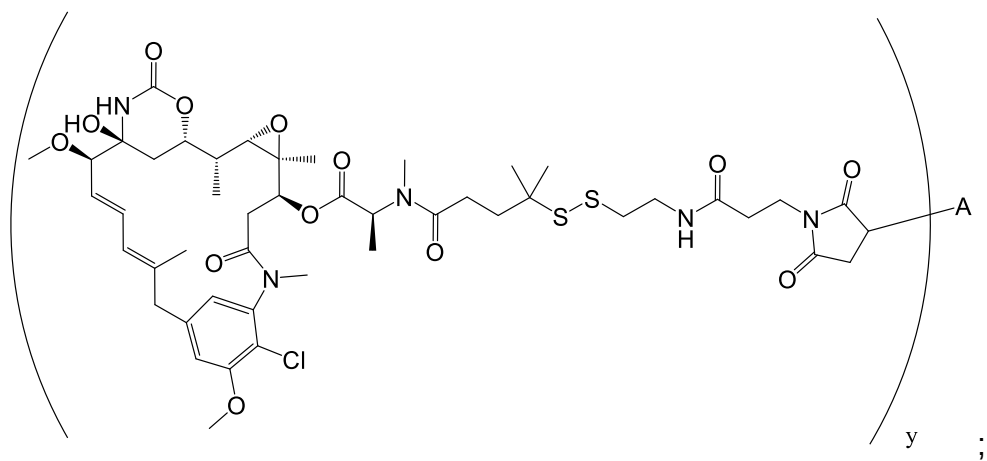






15.El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se selecciona entre:





16. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde el fragmento de anticuerpo se une específicamente al dominio extracelular de cKIT humano (SEQ ID NO: 112).
17. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde el fragmento de anticuerpo se une específicamente a un epítipo en dominios 1–3 de cKIT humano (SEQ ID NO: 113).
18. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el fragmento de anticuerpo es un Fab' y el enlazador (L_B) se adhiere a un residuo cisteína nativo en la región bisagra del Fab'.
19. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el fragmento de anticuerpo comprende una cisteína no nativa introducida dentro de una región constante, y el enlazador (L_B) se adhiere a la cisteína no–nativa.
20. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 8-9 o reivindicaciones 12–13, donde el fragmento de anticuerpo es un Fab' y L_{20} se adhiere a un residuo cisteína nativo en la región bisagra del Fab'.
21. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 8-9 o reivindicaciones 12–13, donde el fragmento de anticuerpo comprende una cisteína no nativa introducida dentro de una región constante, y L_{20} es adherido a la cisteína no nativa.
22. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 111, donde el fragmento de anticuerpo es un Fab' y L_{30} se adhiere a un residuo cisteína nativo en la región bisagra del Fab'.
23. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, donde el fragmento de anticuerpo comprende una cisteína no nativa introducida dentro de una región constante, y L_{30} se adhiere a la cisteína no–nativa.

24. El conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, donde la semi-vida del conjugado es entre 0 y 48 horas.
25. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un portador farmacéuticamente aceptable.
26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, donde la composición es un liofilizado.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0006455
Recibo: 22-6773
Fecha: 31/01/2022

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 630340
CUS: 1305497800

Patente PCT
CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO PARA ABLACIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0006455
Recibo: 22-6777
Fecha: 31/01/2022

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 630345
CUS: 1305508282

Patente PCT
CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO PARA ABLACIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,191,500	\$ 1,191,500
TOTAL					\$ 1,191,500