

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. **NC2019/0008209**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“CONJUGADOS DE FÁRMACOS Y ANTICUERPOS ANTI-CCR7”**

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. **15414** notificado electrónicamente el 30 de septiembre de 2021 y para el cual solicité prórroga de manera oportuna, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Excepción de Patentabilidad y Reivindicaciones Relativas a un Uso

En este sentido, se desea manifestar que la no inclusión de las anteriores reivindicaciones 29 a 40, permite superar las objeciones relacionadas con dichas reivindicaciones.

Adicionalmente, se informa que las anteriores reivindicaciones 56 y 57 se modificaron a fin de reclamar *“un kit”*.

De esta forma, las nuevas reivindicaciones contienen materia patentable, conforme a las disposiciones de la Decisión 486.

2. 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 cuarenta y cinco (45) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 1 a 8 y 29 a 40.

- Se incluyeron las nuevas reivindicaciones 2 a 9, las cuales se encuentran soportadas en la descripción inicialmente presentada y en las reivindicaciones originales.
- Se modificó la anterior reivindicación 26 a fin de hacerla dependiente de la nueva reivindicación 25.
- Se modificaron las anteriores reivindicaciones 29 a 33, 39 y 40 con el propósito de eliminar la referencia a métodos de tratamiento o prevención.
- Se modificaron las anteriores reivindicaciones 56 y 57 con el fin de reclamar *“un kit”*.
- 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.

3. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

De conformidad con las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, puede establecerse que las nuevas reivindicaciones son claras y concisas. De este modo, la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Descripción

El examinador ha señalado que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). Ante ello, se aclara que teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la materia ahora reclamada está debidamente soportada y ejemplificada en la descripción inicialmente presentada. De este modo, se solicita respetuosamente el retiro de la objeción en mención.

5. Unidad de Invención

Considerando las modificaciones realizadas, el nuevo capítulo reivindicatorio hace referencia a un único grupo inventivo. Por lo tanto, se solicita respetuosamente el retiro de la objeción en mención.

6. Novedad y 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 03 de febrero de 2017.

En esta oportunidad se han citado los documentos US2015/0017167 (D1), US2015/0344580 (D2) y WO2014/150937 (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 tanto novedosa como inventiva frente a los documentos citados, tal como se muestra a continuación:

En primer lugar, se hace notar que los anticuerpos anti-CCR7 reivindicados actualmente (121G12, 506E15, 674J13 o 684E12) han sido específicamente diseñados para tener un **perfil de unión con tendencia al cáncer**. Esto se ha conseguido gracias a la **avidez**, lo que significa que el anticuerpo se une muy débilmente a las células inmunológicas normales CCR7+, que expresan niveles bajos de CCR7; mientras que se une desproporcionadamente más fuerte a las células cancerosas CCR7+, que expresan niveles altos de CCR7. La contribución de la avidez a la afinidad aparente en correlación con la densidad del receptor en las células se muestra en la Tabla 10 de la presente solicitud. Por ejemplo, el anticuerpo marcado 121G12 muestra una afinidad de unión aproximadamente 16,8 veces mayor con la línea celular de cáncer DEL (EC50 1,78nM) en comparación con las células T CD4+ humanas normales (EC50 aprox. 30 nM) aisladas de donantes sanos. Los anticuerpos reivindicados muestran así una contribución sustancial de la avidez a la afinidad aparente. Este sorprendente efecto técnico puede utilizarse para diferenciar entre las células normales y las cancerosas como forma de sesgar la unión del anticuerpo a las células cancerosas.

Desde el punto de vista del rendimiento, esta característica de unión con el cáncer permite una ventana terapéutica mejorada al minimizar la captación del anticuerpo en las células normales (ver la memoria descriptiva en la Tabla 14).

Este efecto de la avidez no se reveló para los anticuerpos de los documentos citados. Además, los efectos de avidez **no se sugirieron ni se enseñaron** en el estado de la técnica citado como un medio para diferenciar las células cancerosas

de las normales. Los anticuerpos y los ADC hechos a partir de estos anticuerpos son, por tanto, inventivos con respecto al estado del arte.

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 45 presentadas junto con este memorial. Por lo tanto, la invención no es obvia en vista de las divulgaciones de los documentos D1, D2 y D3, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

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.

7. 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.

8. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por cuarenta y cinco (45) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a la solicitud.

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
P5235

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno que se une a CCR7, CARACTERIZADO porque comprende:

a. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 1) de SEQ ID NO: 1, una HCDR2 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 2) de SEQ ID NO: 2, y una HCDR3 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Pesada 3) de SEQ ID NO: 3; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Ligera 1) de SEQ ID NO: 17, una LCDR2 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Ligera 2) de SEQ ID NO: 18, y una LCDR3 (Región Determinante de Complementariedad de Cadena Ligera 3) de SEQ ID NO: 19;

b. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 4, una HCDR2 de SEQ ID NO: 5, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 6; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 20, una LCDR2 de SEQ ID NO: 21, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 22;

c. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 7, una HCDR2 de SEQ ID NO: 8, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 9; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 23, una LCDR2 de SEQ ID NO: 24, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 25;

d. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 10, una HCDR2 de SEQ ID NO: 11, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 12; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 26, una LCDR2 de SEQ ID NO: 27, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 28;

e. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 33, una HCDR2 de SEQ ID NO: 34, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 35; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 49, una LCDR2 de SEQ ID NO: 50, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 51;

- f. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 36, una HCDR2 de SEQ ID NO: 37, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 38; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 52, una LCDR2 de SEQ ID NO: 53, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 54;
- g. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 39, una HCDR2 de SEQ ID NO: 40, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 41; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 55, una LCDR2 de SEQ ID NO: 56, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 57;
- h. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 42, una HCDR2 de SEQ ID NO: 43, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 44; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 58, una LCDR2 de SEQ ID NO: 59, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 60;
- i. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 65, una HCDR2 de SEQ ID NO: 66, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 67; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 81, una LCDR2 de SEQ ID NO: 82, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 83;
- j. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 68, una HCDR2 de SEQ ID NO: 69, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 70; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 84, una LCDR2 de SEQ ID NO: 85, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 86;
- k. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 71, una HCDR2 de SEQ ID NO: 72, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 73; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 87, una LCDR2 de SEQ ID NO: 88, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 89;
- l. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 74, una HCDR2 de SEQ ID NO: 75, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 76; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 90, una LCDR2 de SEQ ID NO: 91, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 92;
- m. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 596, una HCDR2 de SEQ ID NO: 597, y una HCDR3 de SEQ ID NO:

598; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 612, una LCDR2 de SEQ ID NO: 613, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 614;

n. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 599, una HCDR2 de SEQ ID NO: 600, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 601; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 615, una LCDR2 de SEQ ID NO: 616, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 617;

o. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 602, una HCDR2 de SEQ ID NO: 603, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 604; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 618, una LCDR2 de SEQ ID NO: 619, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 620; o

p. una región variable de cadena pesada que comprende una HCDR1 de SEQ ID NO: 605, una HCDR2 de SEQ ID NO: 606, y una HCDR3 de SEQ ID NO: 607; y una región variable de cadena ligera que comprende una LCDR1 de SEQ ID NO: 621, una LCDR2 de SEQ ID NO: 622, y una LCDR3 de SEQ ID NO: 623.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno tiene reducida o nula función efectora significativa en comparación con un anticuerpo de tipo silvestre del mismo isotipo.

3. El anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno tiene un nivel reducido, o ningún nivel significativo, de actividad de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC).

4. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una región Fc silenciada.

5. El anticuerpo de la reivindicación 4, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una mutación en la

región Fc seleccionada de: D265A; P329A; P329G; N297A; D265A y P329A; D265A y N297A; L234 y L235A; P329A, L234A y L235A; y P329G, L234A y L235A.

6. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1–5, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno no tiene actividad de muerte celular significativa.

7. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1–6, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno se une con mayor afinidad a células que expresan niveles más altos de CCR7, que a células que expresan niveles más bajos de CCR7.

8. El anticuerpo de la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno se une con mayor afinidad a células de cáncer que expresan niveles más altos de CCR7 que las células normales que expresan niveles más bajos de CCR7.

9. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1–8, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno no agota significativamente células hematopoyéticas normales que expresan CCR7.

10. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADO porque comprende:

a. una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;

b. una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61;

c. una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93; o

d. una región variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 608, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624.

11. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, CARACTERIZADO porque comprende:

a. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31;

b. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63;

c. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 79, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95; o

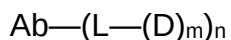
d. una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 610, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 626.

12. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una o más sustituciones de cisteína.

13. El anticuerpo de la reivindicación 12, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno comprende una o más sustituciones de cisteína seleccionadas de S152C, S375C, o ambas S152C y S375C de la cadena pesada del anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno, donde la posición es numerada de acuerdo con el sistema EU.

14. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1–13, CARACTERIZADO porque dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

15. Un conjugado de anticuerpo y fármaco, CARACTERIZADO porque comprende la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; donde

Ab es un anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14;

L es un enlazador;

D es un resto de fármaco;

m es un número entero de 1 a 8; y

n es un número entero de 1 a 12.

16. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque dicho m es 1.

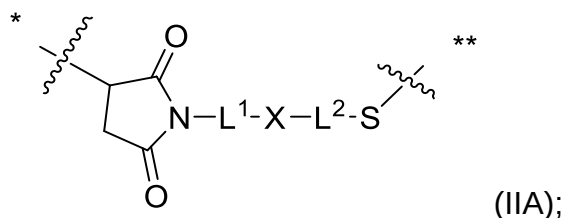
17. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, CARACTERIZADO porque dicho n es alrededor de 3 a alrededor de 4.

18. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15–17, CARACTERIZADO porque dicho enlazador se selecciona del grupo que consiste en un enlazador escindible, un enlazador no escindible, un enlazador hidrófilo, un enlazador procargado, y un enlazador a base de ácido dicarboxílico.

19. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque el enlazador deriva de un reactivo de reticulación seleccionado del grupo que consiste en N-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato (SPDP), N-succinimidil 4-(2-piridilditio)pentanoato (SPP), N-succinimidil 4-(2-

piridilditio)butanoato (SPDB), N-succinimidil-4-(2-piridilditio)-2-sulfo-butanoato (sulfo-SPDB), N-succinimidil yodoacetato (SIA), N-succinimidil(4-yodoacetil)aminobenzoato (SIAB), maleimida PEG NHS, N-succinimidil 4-(maleimidometil) ciclohexanocarboxilato (SMCC), N- sulfosuccinimidil 4-(maleimidometil) ciclohexanocarboxilato (sulfo-SMCC) y 2,5-dioxopirrolidin-1-il 17-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5,8,11,14-tetraoxo-4,7,10,13-tetraazaheptadecan-1-oato (CX1-1).

20. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque dicho enlazador tiene la siguiente Fórmula (IIA):



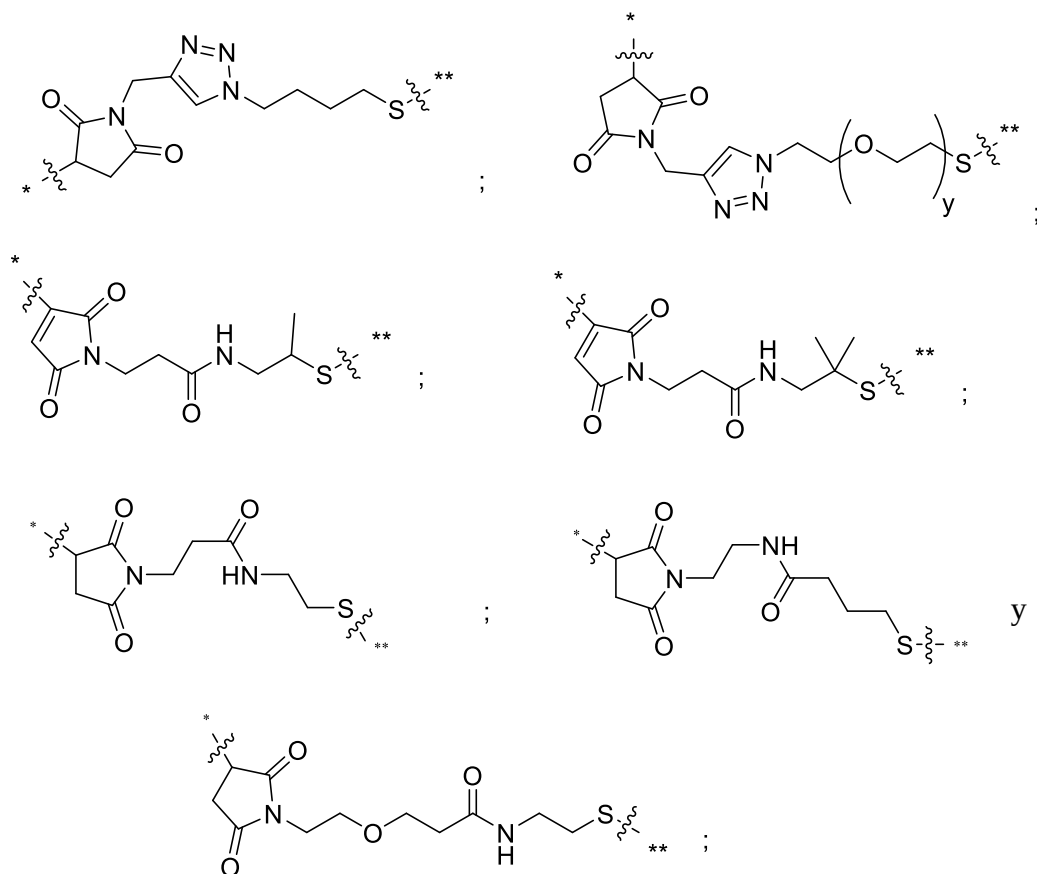
donde * está unido a la funcionalidad tiol en el anticuerpo, y ** está unido a la funcionalidad tiol de un resto de fármaco; y donde:

L^1 es un C_{1-6} alquileo donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

L^2 es un C_{1-6} alquileo o es $-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$ donde y es 1 a 11;

X es $-C(O)-NH-$, $-NHC(O)-$ o un triazol; y alquileo es lineal o ramificado.

21. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 20, CARACTERIZADO porque dicho enlazador tiene la siguiente Fórmula:



donde y es 1 a 11; * está unido a la funcionalidad tiol en el anticuerpo, y ** está unido a la funcionalidad tiol del resto de fármaco.

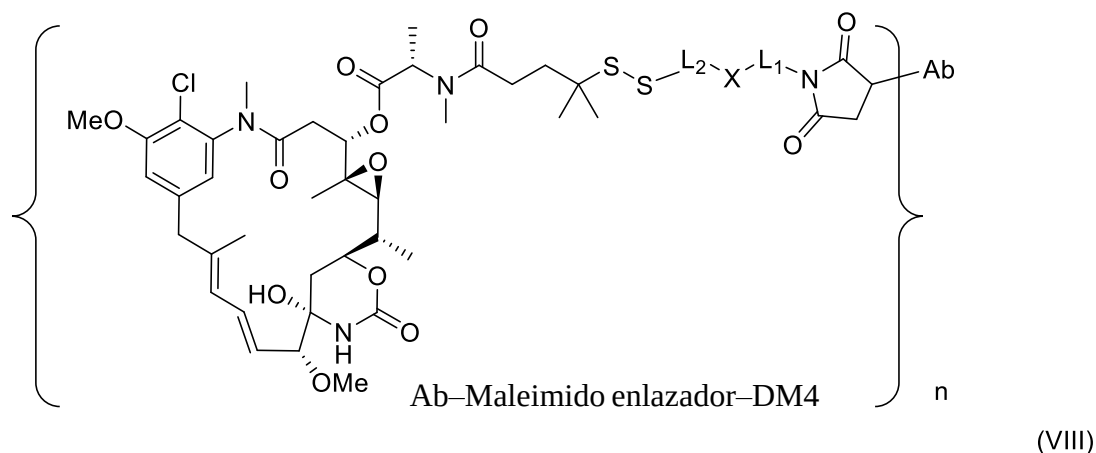
22. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15–21, CARACTERIZADO porque dicho resto de fármaco es seleccionado de un grupo que consiste en un inhibidor de V–ATPasa, un agente proapoptótico, un inhibidor de Bcl2, un inhibidor de MCL1, un inhibidor de HSP90, un inhibidor IAP, un inhibidor de mTor, un estabilizador de microtúbulos, un desestabilizador de microtúbulos, una auristatina, una dolastatina, un maitansinoide, una MetAP (metionina aminopeptidasa), una auristatina, una amanitina, una pirrolobenzodiazepina, un inhibidor de ARN polimerasa, un inhibidor de la exportación nuclear de proteínas CRM1, un inhibidor de DPPIV, inhibidores del proteasoma, inhibidores de las reacciones de transferencia de fosforilo en las mitocondrias, un inhibidor de la síntesis de proteínas, un inhibidor de la quinasas, un inhibidor de la CDK2, un inhibidor de la CDK9, un inhibidor de la quinesina, un

inhibidor de HDAC, un agente dañino del ADN, un agente alquilante del ADN, un intercalador del ADN, un agente de unión del surco menor de ADN y un inhibidor de DHFR.

23. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque el agente citotóxico es un maitansinoide.

24. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 23, CARACTERIZADO porque el maitansinoide es N(2')-deacetil-N(2')-(3-mercapto-1-oxopropil)-maitansina (DM1), N(2')-deacetil-N(2')-(4-mercapto-1-oxopentil)-maitansina (DM3) o N(2')-deacetil-N(2')-(4-mercapto-4-metil-1-oxopentil)-maitansina (DM4).

25. El conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15-24, CARACTERIZADO porque tiene la siguiente fórmula (VIII):

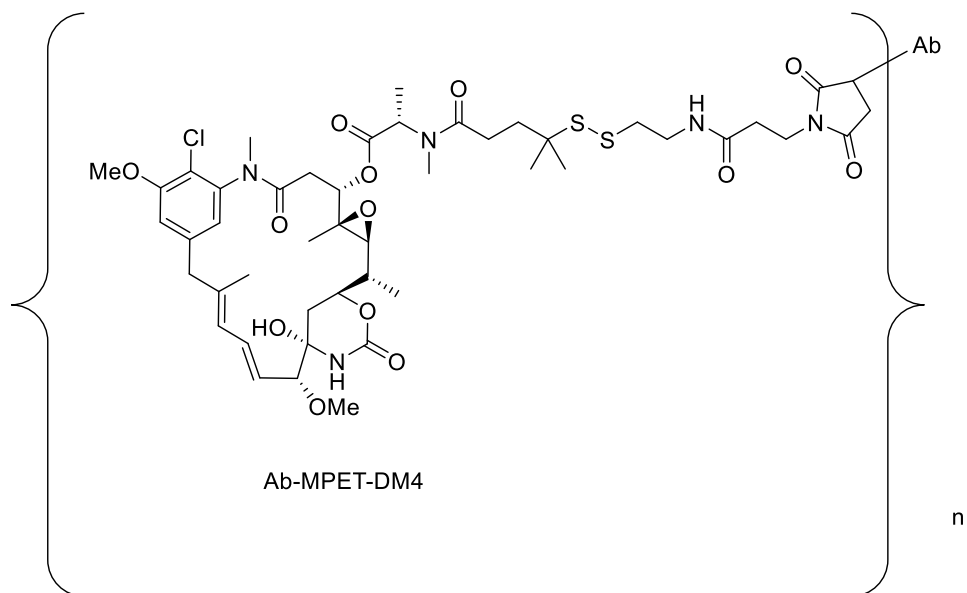


donde L^1 es un C_{1-6} alquileo donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

L^2 es un C_{1-6} alquileo o es $-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$ donde y es 1 a 11;

X es $-C(O)-NH-$, $-NHC(O)-$ o un triazol; y alquileo es lineal o ramificado; y donde n es alrededor de 3 a alrededor de 4; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

26. El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque tiene la siguiente fórmula:



donde n es alrededor de 3 a alrededor de 4, y Ab es un anticuerpo que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

27. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende el anticuerpo, o su fragmento de unión a antígeno, de cualquiera de las reivindicaciones 1–14 y un portador farmacéuticamente aceptable.

28. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende el conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15–26 y un portador farmacéuticamente aceptable.

29. Un ácido nucleico, CARACTERIZADO porque codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1–14.

30. El ácido nucleico de la reivindicación 29, CARACTERIZADO porque el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NOs: 14, 16, 30, 32, 46, 48, 62, 64, 78, 80, 94, 96, 481, 483, 497, o 499.

31. Un vector, CARACTERIZADO porque comprende el ácido nucleico de la reivindicación 29 o 30.

32. Una célula huésped, CARACTERIZADA porque comprende el vector de acuerdo con la reivindicación 31.

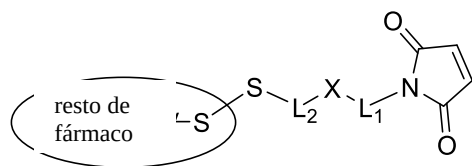
33. Un proceso para producir un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, CARACTERIZADO porque comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 32 y recuperar el anticuerpo del cultivo celular.

34. El proceso de la reivindicación 33, CARACTERIZADO porque la recuperación del anticuerpo del cultivo celular comprende las etapas de:

- a) eliminar las células y filtrar el cultivo;
- b) purificar el cultivo mediante cromatografía de afinidad;
- c) inactivar cualquier virus en el cultivo ajustando el pH a 3,4–3,6, luego reajustando el pH a 5,8–6,2 y filtrando el cultivo;
- d) purificar el cultivo mediante cromatografía de intercambio catiónico y realizar una reducción del cultivo en columna;
- e) realizar cromatografía de intercambio aniónico en el cultivo;
- f) eliminar los virus por nanofiltración;
- g) filtrar el cultivo que contiene el anticuerpo; y
- h) obtener el anticuerpo purificado.

35. Un proceso para la producción de un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CCR7, CARACTERIZADO porque comprende:

- (a) preformar un resto de enlazador-fármaco de la siguiente Fórmula:



donde:

el resto de fármaco es DM1, DM3 o DM4, y el resto de fármaco está unido al enlazador mediante su funcionalidad tiol;

L^1 es un C_{1-6} alquileo donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

L^2 es un C_{1-6} alquileo o es $-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$ donde y es 1 a 11;

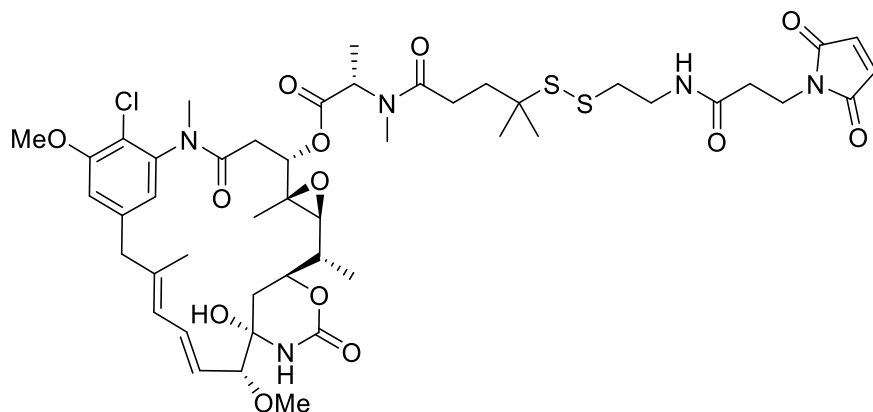
X es $-C(O)-NH-$, $-NHC(O)-$ o un triazol; y alquileo es lineal o ramificado;

(b) conjugar dicho resto de enlazador-fármaco con el anticuerpo recuperado del cultivo celular de la reivindicación 41 para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco; y

(c) purificar el conjugado de anticuerpo y fármaco.

36. El proceso de acuerdo con la reivindicación 35, CARACTERIZADO porque comprende:

(a) preformar un resto de enlazador-fármaco de la siguiente Fórmula:



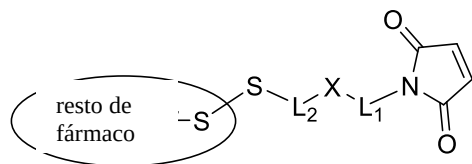
y

(b) conjugar dicho resto de enlazador-fármaco con el anticuerpo recuperado del cultivo celular de la reivindicación 41 para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco; y

(c) purificar el conjugado de anticuerpo y fármaco.

37. Un proceso para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CCR7, CARACTERIZADO porque comprende:

(a) preformar un resto de enlazador-fármaco de la siguiente Fórmula:



donde:

el resto de fármaco es DM1, DM3 o DM4, y el resto de fármaco está unido al enlazador mediante su funcionalidad tiol;

L^1 es un C_{1-6} alquileo donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

L^2 es un C_{1-6} alquileo o es $-(CH_2CH_2O)_y-CH_2-CH_2-$ donde y es 1 a 11;

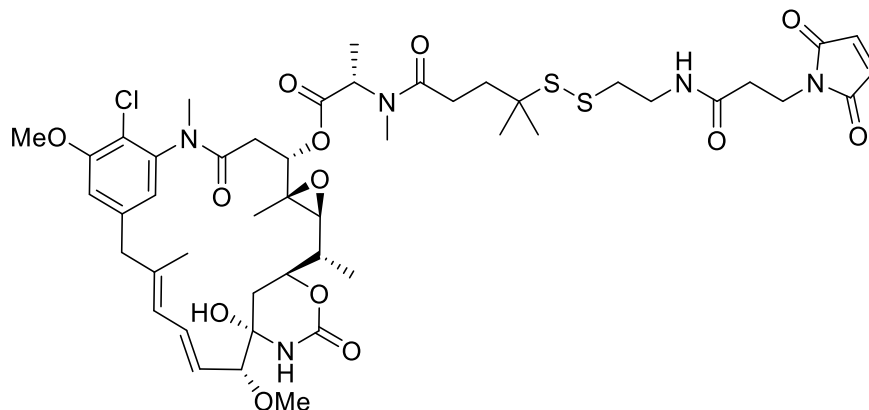
X es $-C(O)-NH-$, $-NHC(O)-$ o un triazol; y alquileo es lineal o ramificado;

(b) conjugar dicho resto de enlazador-fármaco con el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco; y

(c) purificar el conjugado de anticuerpo y fármaco.

38. Un proceso para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CCR7, CARACTERIZADO porque comprende:

(a) preformar un resto de enlazador-fármaco de la siguiente Fórmula:

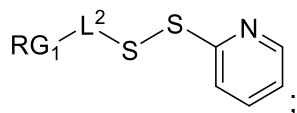


(b) conjugar dicho resto de enlazador-fármaco con el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para producir un conjugado de anticuerpo y fármaco; y

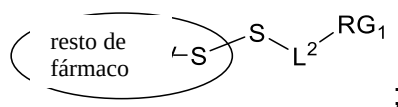
(c) purificar el conjugado de anticuerpo y fármaco.

39. El proceso de acuerdo con la reivindicación 35 o 37, CARACTERIZADO porque el paso de preformar dicho resto de enlazador-fármaco comprende:

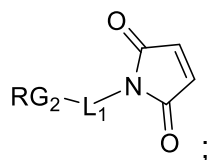
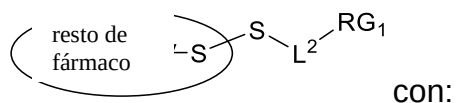
a) hacer reaccionar un resto de fármaco por medio de su funcionalidad tiol con:



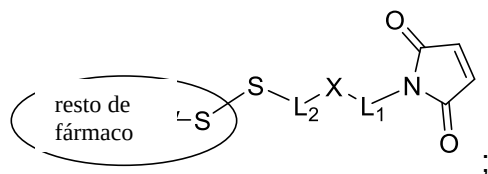
para formar:



b) hacer reaccionar el compuesto formado



para formar el resto de enlazador-fármaco:



donde:

L¹ es un C₁₋₆alquileo donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

L² es un C₁₋₆alquileo o es -(CH₂CH₂O)_y-CH₂-CH₂- donde y es 1 a 11; y

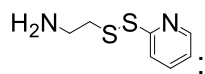
X es $-C(O)-NH-$, $-NHC(O)-$ o un triazol;

donde el alquileo es lineal o ramificado; y

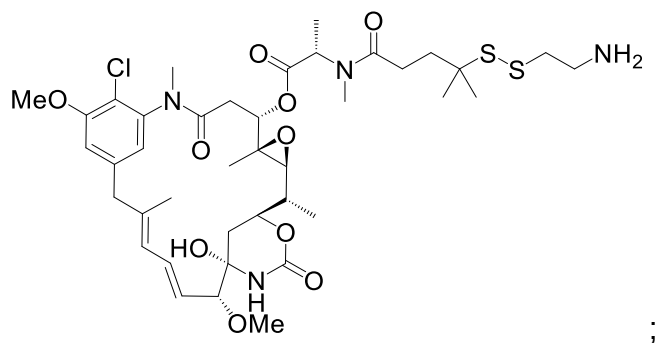
RG1 y RG2 son 2 grupos reactivos que forman el grupo X.

40. El proceso de acuerdo con la reivindicación 36 o 38, CARACTERIZADO porque el paso de preformar dicho resto de enlazador-fármaco comprende:

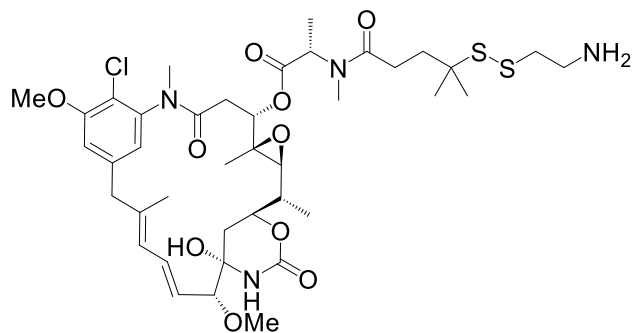
c) hacer reaccionar el resto de fármaco por medio de su funcionalidad tiol con:



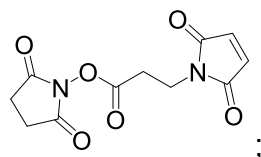
para formar:



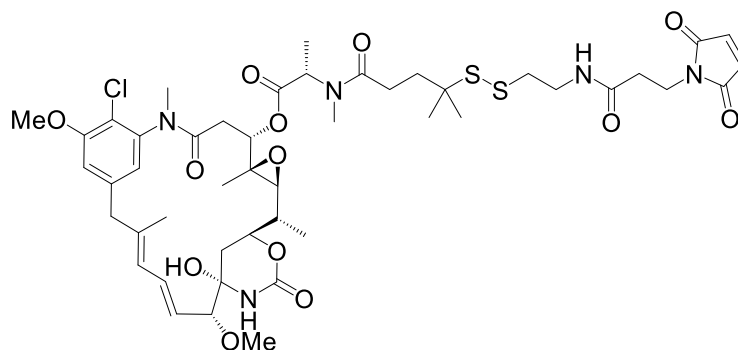
d) hacer reaccionar el producto formado



con:



para formar el resto de enlazador-fármaco:



41. El conjugado de anticuerpo y fármaco hecho de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35–40, CARACTERIZADO porque tiene un DAR promedio, medido con un espectrofotómetro de UV, de alrededor de 3 a alrededor de 4.

42. Un proceso para la producción de un conjugado de anticuerpo y fármaco anti-CCR7, CARACTERIZADO porque comprende:

- (a) enlazar químicamente SMCC o MPET con un resto de fármaco DM-1 o DM-4 para formar un enlazado-fármaco;
- (b) conjugar dicho enlazador-fármaco al anticuerpo que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1–14; y
- (c) purificar el conjugado de anticuerpo y fármaco.

43. El conjugado de anticuerpo y fármaco hecho de acuerdo con la reivindicación 42, CARACTERIZADO porque tiene un DAR promedio, medido con un espectrofotómetro de UV, de alrededor de 3 a alrededor de 4.

44. Un kit, CARACTERIZADO porque comprende el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1–14.

45. El kit de la reivindicación 44, CARACTERIZADO porque el anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno está etiquetado con una radioetiqueta, un fluoróforo, un cromóforo, un agente de imágenes o un ion metálico.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0008209
Recibo: 22-7165
Fecha: 01/02/2022

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 630813
CUS: 1307329122

Patente PCT
CONJUGADOS DE FÁRMACOS Y ANTICUERPOS ANTI-CCR7

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