

Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Solicitud de Privilegio para Patente de invención
Título: ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-IL-5RA
Solicitante: JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD".
Exp. No.: NC2020/0004200
Asunto: Respuesta a requerimiento No. 259 de 2022

JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 99.678 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando como apoderado de la sociedad JOINT STOCK COMPANY "BIOCAD", por medio del presente escrito me permito dar respuesta al requerimiento de la referencia de la siguiente forma:

1. De la solicitud de patente

- Título

Estamos de acuerdo con el título propuesto por la oficina “ANTICUERPO MONOCLONAL QUE SE UNE ESPECÍFICAMENTE A LA SUBUNIDAD ALFA DEL RECEPTOR DE INLEUCINA 5 (IL5-Rα) E INHIBE LA ACTIVIDAD MEDIADA POR IL5Rα”.

- Reivindicaciones

Con el fin de superar las objeciones propuestas presentamos un nuevo capítulo reivindicatorio en donde se ha modificado la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 2,3, 4, 6, 8, 9 y 10 han sido eliminadas.

Las reivindicaciones 5 y 7 han sido modificadas y se han definido HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3.

2. Estado del arte citado para afectar la patentabilidad de la presente solicitud

- Nivel Inventivo

El arte más cercano citado como D1 se refiere a un método para reducir el número de eosinófilos en un sujeto humano que comprende la administración a dicho sujeto de una molécula de unión a IL-5R que comprende (a) una región que se une específicamente a IL-5R y (b) una región Fc de inmunoglobulina, como MEDI-563 (Benralizumab).

Nos permitimos mostrar la siguiente tabla comparativa de las características importantes de los anticuerpos bajo la presente solicitud y a continuación:

Propiedades del anticuerpo	La presente solicitud (en particular, BCD133-03-021)	D1: WO2008143878 (MEDI-563)
1. Estructura del anticuerpo	Completamente humano, nativo IgG1	p. 29 humanizado, Anticuerpo monoclonal afucosilado del isotipo IgG1
2. K _D	Ejemplo 11, Tabla A Human IL-5Ra K _D is 2,24E-11M	Fig. 10 Human IL-5Ra K _D < 2.9E-9 M

3. ADCC eficacia 4. Concentración efectiva media máxima (EC ₅₀)	Ejemplo 13, Fig. 14, 15 “De acuerdo con el experimento, la eficacia de los anticuerpos anti-IL-5Rα candidatos BCD-133-03-002, BCD-133-03-020, BCD-133-03-021 es 1,6 veces mayor que la del anticuerpo Benralizumab (BCD-133 -018-200617)” EC ₅₀ - on CHO-IL-5R cells About 0.7 ng/ml	Ejemplo 2, Fig. 9A, 9B Sin embargo, los experimentos mostrados en D1 difieren de los realizados en la presente invención por lo que es incorrecto comparar sus resultados.
5. Estabilidad Coloidal	Ejemplo 18, Tabla E, Figura 21 y figura 22 por punto de agregación de proteínas usando dispersión de luz dinámica BCD-133 tiene una alta estabilidad termocoloide (el punto de agregación es > 65°)	No se presentan
6. Estabilidad térmica	Ejemplo 19, Tabla F, Fig. 23, 24 termostatizado a 50°C durante 72 horas. Se midió el contenido de agregado, el contenido de monómero, el contenido de fragmentos (%) (Tabla F)	No se presentan

El anticuerpo de la presente invención muestra un valor más bajo de K_d y, por lo tanto, una mayor afinidad por IL-5. La presente solicitud y D1 contienen diferentes experimentos para la determinación de EC₅₀ y es incorrecto comparar los resultados. Según los resultados de los experimentos de ADCC, los anticuerpos de la presente solicitud muestran una eficacia 1,6 veces superior a la del benralizumab.

Además, el anticuerpo de la presente invención muestra una estabilidad de agregación muy alta en condiciones de termoestrés tales como las termostatizadas a 50 °C durante 72 horas (Tabla F) y una alta estabilidad termocoloide con un punto de agregación > 65 °. Mientras que D1 no contiene experimentos para la determinación de la estabilidad coloidal y la estabilidad térmica. Estas son características muy importantes para un anticuerpo bioterapéutico. A modo de ejemplo se puede consultar el resumen del artículo <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ac502529q#>.

Por lo tanto, no es obvio a partir del estado de la técnica citado como D1, que un experto en la materia invente el presente anticuerpo que muestra tales propiedades.

Dicho eso, el anticuerpo objeto de la presente solicitud posee claramente actividad inventiva. Rogamos a su Despacho continuar el trámite pertinente y reconocer que la presente solicitud es susceptible del privilegio de patente de invención según lo establecen las normas concordantes de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

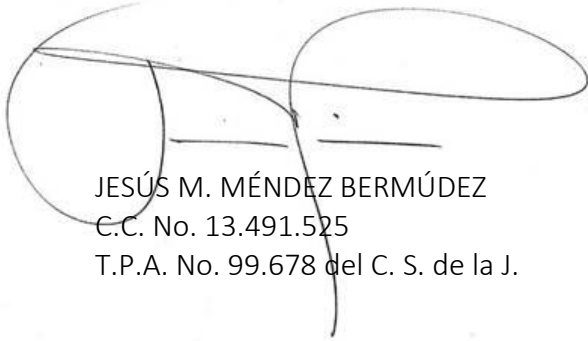
ANEXOS

- 1. Nuevo capítulo reivindicatorio.
- 2. Recibo de pago por concepto de modificación a capitulo reivindicatorio.
- 3. Recibo de pago por concepto de reivindicaciones adicionales.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaria de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Calle 83ª No. 23-90 de esta ciudad.

De la Señora Directora,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jesús M. Méndez Bermúdez', with a large, stylized flourish extending from the end of the signature.

JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ
C.C. No. 13.491.525
T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J.

Reivindicaciones

1. Un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a IL-5R α , en donde dicho anticuerpo monoclonal comprende:

un dominio variable de cadena pesada que comprende secuencias de CDR1, CDR2, CDR3, en donde CDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la SEC. ID NO: 1, CDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la SEC. ID NO: 2, y CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la SEC. ID NO: 3, y un dominio variable de cadena ligera que comprende secuencias de CDR1, CDR2, CDR3, en donde CDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de la SEC. ID NO: 6, CDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de la SEC. ID NO: 7 y CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la SEC. ID NO: -8.

2 Un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 4-5.

3 Un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 9-10.

4 Un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

1) el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 4-5;

2) el dominio variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 9-10.

5. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende:

1) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 11-12;

2) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 13-14.

6 Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el anticuerpo específico para IL-5R α es un anticuerpo IgG completo.

7 Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde el anticuerpo IgG completo es de isotipo humano IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

8 Un ácido nucleico que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

9 Un ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde el ácido nucleico es DNA.

10 Un ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 8, que comprende) una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 15-16, dicha secuencia de nucleótidos codifica la cadena pesada de un anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 1, y/o una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que comprende las SEC. ID NOs: 17-18, dicha secuencia de nucleótidos codifica la cadena ligera de un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1.

11. Un vector de expresión que comprende un ácido nucleico según cualquiera de las Reivindicaciones 8-10.

12. Un método para producir una célula huésped para preparar un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1-7, que comprende la transformación de una célula con un vector de acuerdo con la reivindicación 11.

13. Una célula huésped para preparar un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo dicha célula huésped un ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10.

14. Un método para preparar un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende el cultivo de una célula huésped según la reivindicación 13 en un medio de crecimiento en condiciones suficientes para producir dicho anticuerpo, si es necesario, seguido de aislamiento y purificación del anticuerpo obtenido.

15. Una composición farmacéutica destinada a usarse para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno mediado por IL-5R α , comprendiendo dicha composición farmacéutica un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, destinada a usarse para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno mediado por IL-5R α , seleccionándose dicha enfermedad o trastorno del grupo que comprende: asma, por ejemplo, asma eosinófilica (asma atópica), por ejemplo, asma eosinófilica grave (asma atópica); EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); síndrome de Churg-Strauss; esofagitis eosinófilica; gastroenteritis eosinófilica.

17. Una combinación farmacéutica destinada a usarse para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno mediado por IL-5R α , comprendiendo dicha combinación farmacéutica un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, y al menos un compuesto diferente terapéuticamente activo.

18. Una combinación farmacéutica según la reivindicación 17, destinada a usarse para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno mediado por IL-5R α , seleccionándose dicha enfermedad o trastorno del grupo que comprende: asma, por ejemplo, asma eosinófilica (asma atópica), por ejemplo, asma eosinófilica grave (asma atópica); EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); síndrome de Churg-Strauss; esofagitis eosinófilica; gastroenteritis eosinófilica.

19. Una combinación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17-18, en la que los diferentes compuestos terapéuticamente activos son seleccionados de una molécula pequeña, anticuerpo u hormonas esteroides, como los corticosteroides.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0004200
Recibo: 22-25272
Fecha: 25/03/2022

MONICA WOLF WASSERMAN
CC: 51.711.267
Pago PSE No: 653379
CUS: 1383592966

Patente PCT
ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-IL-5R?

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: NC2020/0004200
Recibo: 22-25300
Fecha: 25/03/2022

MONICA WOLF WASSERMAN
CC: 51.711.267
Pago PSE No: 653423
CUS: 1383689935

Patente PCT
ANTICUERPO MONOCLONAL ANTI-IL-5R?

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí½cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	9	\$ 44,500	\$ 400,500
TOTAL					\$ 400,500