

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

Yo, **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. 10135** notificado en junio 30 de 2022 y para el cual se solicitó prórroga, 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 24 reivindicaciones y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada.

En respuesta a las objeciones planteadas se cancelaron las reivindicaciones 16-24 y 35-45. Adicionalmente se limitaron las reivindicaciones 1, 10, 11. La reivindicación 15 fue modificada para incorporar el contenido de la reivindicación 25. Adicionalmente se modificaron las reivindicaciones 2-13 para incorporar la expresión “*o su fragmento de unión a antígeno*” en conformidad con la reivindicación 1. Adicionalmente, se eliminó la expresión objetada “*alrededor*” de las reivindicaciones 25 y 26 (nuevas reivindicaciones 15 y 16). Finalmente, se ajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones. Ninguna de las modificaciones agrega materia nueva.

2. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

Como se mencionó previamente, la reivindicación 15 fue modificada para incorporar el contenido de la reivindicación 25. El solicitante considera respetuosamente que la nueva reivindicación 15 es clara. Con respecto a la reivindicación 26 anterior (nueva reivindicación 16), el solicitante señala que la nueva reivindicación 16 depende de la nueva reivindicación 15 (reivindicación anterior 25), en la que L1 y L2 son C1-6alquilenos. En concreto, L1 y L2 son ambos C2alquilenos en el compuesto de la reivindicación 16 (y X es -NH-C(O)-). Por lo tanto, el solicitante considera respetuosamente que la nueva reivindicación 16 depende adecuadamente de la nueva reivindicación 15 y que ambas reivindicaciones son claras.

Como se mencionó previamente, las reivindicaciones 17, 35, 36, 41-45 objetadas por falta de claridad, fueron eliminadas. Además, se eliminó la expresión objetada “*alrededor*” de las reivindicaciones 25 y 26 (nuevas reivindicaciones 15 y 16).

En vista de las enmiendas al pliego reivindicatorio, el solicitante considera respetuosamente que las nuevas reivindicaciones son claras y definen la materia reivindicada con base en sus características técnicas.

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y modificaciones realizadas al nuevo pliego reivindicatorio, es claro que el mismo cumple con los lineamientos y disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. Descripción

En relación con la objeción elevada hacia la descripción de la presente solicitud, amablemente señalamos al Examinador que las reivindicaciones que se refiere a un kit han sido eliminadas del pliego reivindicatorio, tal como se mencionó anteriormente. Así mismo, las reivindicaciones 39 y 40 también fueron eliminadas. Finalmente, la reivindicación 1 fue limitada a materia que se encuentra debidamente sustentada en la descripción, por lo tanto, la materia de las reivindicaciones dependientes 2 a 14 también ha sido restringida. En consecuencia, la objeción elevada hacia la descripción se debe tener por superada.

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y modificaciones realizadas al nuevo pliego reivindicatorio, es claro que el mismo cumple con los

lineamientos y disposiciones del artículo 28, literal (e) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Unidad de Invención

El solicitante señala que las reivindicaciones modificadas fueron limitadas para estar dirigidas al grupo inventivo 2 identificado en examen de patentabilidad. Por lo tanto, el solicitante considera respetuosamente que las presentes reivindicaciones integran un único concepto inventivo y la objeción se debe tener por superada.

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y modificaciones realizadas al nuevo pliego reivindicatorio, es claro que el mismo cumple con los lineamientos y disposiciones del artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. Nivel Inventivo

La materia de invención recitada en la presente solicitud de patente, fue objetada por falta de nivel inventivo frente a dos documentos del estado de la técnica de la siguiente manera:

- Reivindicaciones 15 a 45: Nivel inventivo frente al documento US2015/0344580 (D2).
- Reivindicaciones 15 a 45: Nivel inventivo frente al documento 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 inventiva frente a los documentos citados. Veamos:

El solicitante considera respetuosamente que las presentes reivindicaciones son inventivas con respecto a los documentos citados. En este sentido, el solicitante argumenta lo siguiente.

Como entenderían los expertos en la materia, existen casi innumerables secuencias CDR posibles y combinaciones de secuencias CDR que podrían proporcionar la estructura conformacional necesaria a un anticuerpo (o a un fragmento de unión a antígeno del mismo) para la especificidad de unión a antígeno requerida. Los anticuerpos de esta naturaleza suelen producirse inmunizando a un animal con el antígeno objetivo. Los anticuerpos generados por el animal inmunizado son de

naturaleza policlona, lo que significa que hay una mezcla de anticuerpos de diferentes especificidades de unión (incluyendo anticuerpos con especificidad para antígenos no objetivo) y, por lo tanto, tendrán diferentes secuencias CDR. Esas secuencias CDR se generan por azar y no pueden predecirse, incluso a partir de la secuencia del antígeno diana que se utiliza para inmunizar a los animales.

En el caso de los anticuerpos monoclonales, las células B del bazo de los animales inmunizados se extraen y se fusionan con una línea de células B inmortalizada para generar una población heterogénea de hibridomas productores de anticuerpos. Esta población heterogénea comprenderá muchos miles de células que producen anticuerpos con diferentes especificidades de unión al antígeno y, por tanto, diferentes secuencias CDR. Sólo algunos de los hibridomas producirán anticuerpos con especificidad de unión al antígeno objetivo. Por lo tanto, esta población heterogénea debe ser examinada para identificar y aislar los hibridomas que producen anticuerpos con especificidad de unión para el antígeno objetivo. Los hibridomas identificados a partir de este cribado inicial se clonan posteriormente, lo que normalmente generará cientos de clones diferentes, cada uno de los cuales debe cribarse por separado para identificar los clones que producen un anticuerpo con la especificidad de unión deseada (véase, por ejemplo, el Ejemplo 1 de la presente memoria descriptiva).

Por lo tanto, es muy poco probable que una persona capacitada, que quiera producir un anticuerpo anti-CCR7, identifique y aisle, de forma habitual o rutinaria, un anticuerpo con las combinaciones específicas de secuencias CDR y VH/VL actualmente reivindicadas.

También es importante subrayar que los anticuerpos anti-CCR7 reivindicados en la actualidad han sido diseñados específicamente para tener un **perfil de unión a CCR7 con tendencia al cáncer**. Esto se logró ventajosamente a través de la aidez, lo que significa que los anticuerpos se unen a las células inmunes normales CCR7+, que expresan bajos niveles de CCR7, muy débilmente, **mientras que se unen a las células cancerosas CCR7+, que expresan altos niveles de CCR7, desproporcionadamente más fuerte**. Uno de estos ejemplos se muestra en la Tabla 10, donde el anticuerpo anti-CCR7 121G12 demuestra una afinidad de unión al menos 10 veces mayor con la línea celular cancerosa CCR7+ DEL en comparación con las células T CD4+ humanas normales aisladas de donantes sanos.

Esta funcionalidad de unión a **CCR7 con tendencia al cáncer** se logró mediante el cribado de varios clones de anticuerpos y la selección de aquellos con el mejor perfil de unión diferencial. Desde el punto de vista del rendimiento, esta característica de

unión a **CCR7 con tendencia al cáncer** permite ventajosamente una ventana terapéutica mejorada al minimizar la captación del anticuerpo en las células normales (véanse, por ejemplo, la página 225 y la Tabla 14 de la presente memoria descriptiva). Ninguna de las técnicas anteriores discute y/o emplea esta característica para lograr una ventana terapéutica mejorada.

Por lo tanto, incluso si los expertos en la materia considerasen la divulgación del estado de la técnica citado por separado o en combinación, es muy poco probable que llegasen, y mucho menos que fuesen conducidos directamente, a anticuerpos que tuviesen la CDR específica y la secuencia VH/VL como se establece en las reivindicaciones pendientes.

Por al menos estas razones, el solicitante afirma respetuosamente que la invención actualmente reivindicada implica una actividad inventiva sobre el estado de la técnica citado.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente solicitud tiene nivel inventivo en vista de los documentos D2 y D3 del estado de la técnica citados por el Examinador.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la **presente invención** es inventiva, cumpliendo con los requerimientos de los artículos 14 y 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

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 por 24 reivindicaciones
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones voluntarias

Señor Director,



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

10135/sg

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 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;

b.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;

c.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; o

d.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.

2. El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno 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 o su fragmento de unión a antígeno 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 o su fragmento de unión a antígeno 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 o su fragmento de unión a antígeno 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 o su fragmento de unión a antígeno 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 o su fragmento de unión a antígeno 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 o su fragmento de unión a antígeno 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 o su fragmento de unión a antígeno 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 o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADO porque comprende 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.

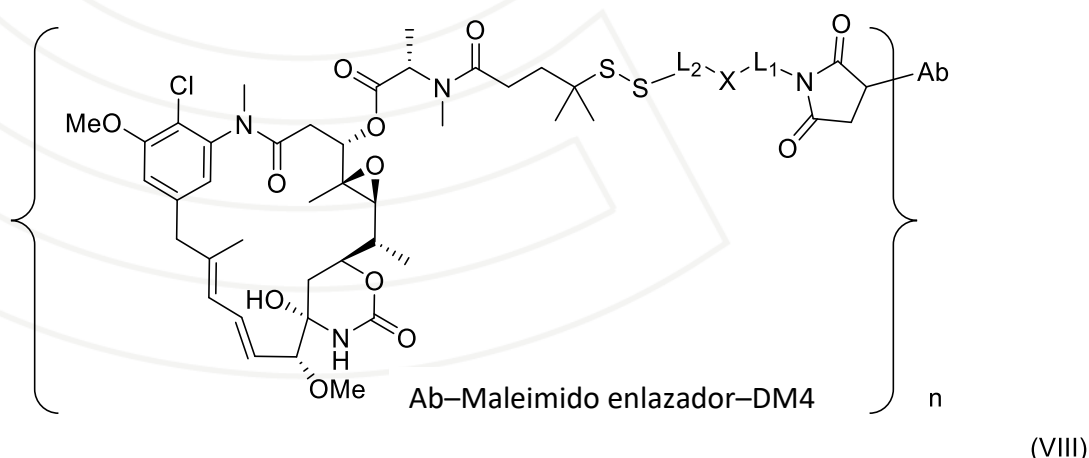
11.El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, CARACTERIZADO porque comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63.

12.El anticuerpo o su fragmento de unión a antígeno 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 o su fragmento de unión a antígeno 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 tiene la siguiente fórmula (VIII):

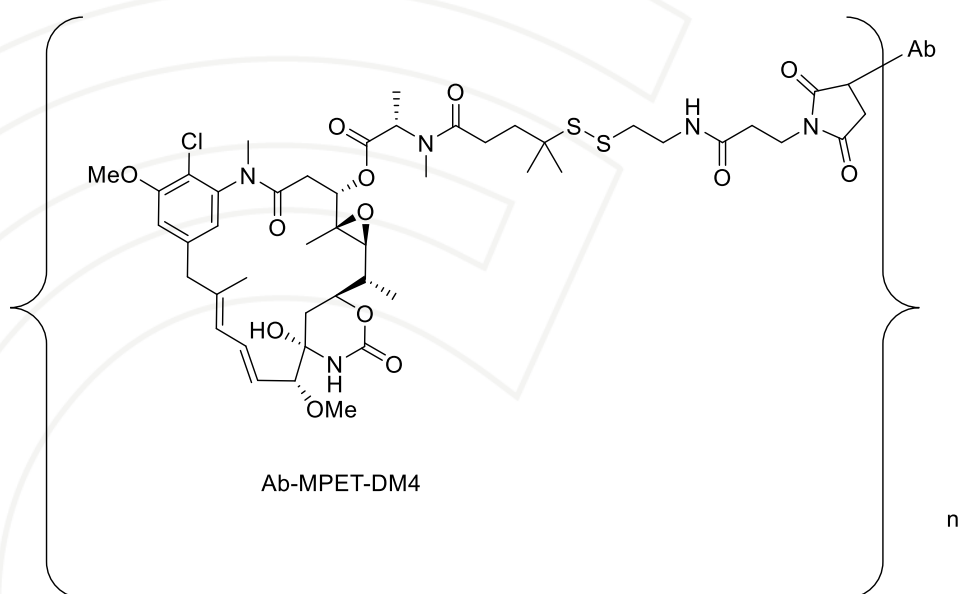


donde L^1 es un C_{1-6} alquileo donde uno de los grupos metileno puede estar reemplazado con oxígeno;

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 de 3 a 4; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16.El conjugado de anticuerpo y fármaco de la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque tiene la siguiente fórmula:



donde n es de 3 a 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.

17.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.

18.Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende el conjugado de anticuerpo y fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16 y un portador farmacéuticamente aceptable.

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

20.El ácido nucleico de la reivindicación 19, 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.

21.Un vector, CARACTERIZADO porque comprende el ácido nucleico de la reivindicación 19 o 20.

22.Una célula huésped, CARACTERIZADA porque comprende el vector de acuerdo con la reivindicación 21.

23.Un proceso para producir un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, CARACTERIZADO porque comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 22 y recuperar el anticuerpo del cultivo celular.

24.El proceso de la reivindicación 23, 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.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0008209
Recibo: 22-86953
Fecha: 28/09/2022

CASTELLANOS & CO. S.A.S.
NI: 800.174.641
Pago PSE No: 734500
CUS: 1676721216

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