



Señora

Edna Marcela Ramirez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Referencia: Solicitud de Patente de Invención denominada
“COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL
AGOTAMIENTO DE CÉLULAS CD5+”.

Asunto: Respuesta al oficio No. 4603 del 16 de marzo de 2023.

Expediente No. NC2020/0006865

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma obrando en mi calidad de apoderado de **MAGENTA THERAPEUTICS, INC.**, doy respuesta al Oficio No. 4603 del 16 de marzo de 2023, bajo los siguientes términos:

1. De la solicitud de patentes

1.1. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones, argumentando lo siguiente:

“Esta oficina informa que las reivindicaciones 1 y 11 no son concisas, porque refieren términos generales para definir sustituyentes tales como “cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno, heteroarileno, dipéptido, péptido” dentro de los cuales se incluye una cantidad indeterminada de sustituyentes que no es posible determinar el alcance de los mismos y que no están comprendidos dentro de la solicitud. Por tal razón, se sugiere realizar una generalización razonable de estos sustituyentes, de forma que a partir de los mismos se puedan obtener los compuestos debidamente probados y con el respectivo sustento descriptivo.

Esta oficina informa que las reivindicaciones 1 y 14 no son claras, porque la referencia a “Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L” corresponde a un producto (el sustituyente Z) caracterizado por su forma de obtención (por acoplamiento). Se sugiere referir en estas reivindicaciones cuáles son las



porciones moleculares que corresponden para que Z sea caracterizado mediante sus características estructurales.

Esta oficina informa que la reivindicación 2 no es clara, porque hace referencia a la descripción, según la expresión “según se expone en la Tabla 1”. Se sugiere eliminar la referencia a la descripción, a los dibujos o a las tablas e incluir dentro del texto de esta reivindicación las respectivas secuencias que caracterizan dichos anticuerpos.

Esta oficina informa que la reivindicación 11 no es clara, porque la expresión “opcionalmente” no limita el alcance de la reivindicación y no establece de forma certera si la presencia o la ausencia del sustituyente sea esencial para la invención propuesta. Se sugiere definir si las sustituciones opcionales son esenciales o no lo son.”

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han hecho las siguientes correcciones y modificaciones:

Las reivindicaciones 9-15 se han eliminado. El resto de reivindicaciones se han reenumerado y su dependencia se ha adaptado en consecuencia.

La reivindicación 1 se ha modificado limitando el conjugado reivindicado al conjugado de fórmula Ab-Z-L-Am, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular en una célula inmunitaria y es internalizado por dicha célula inmunitaria, Z es un resto químico, L es un enlazador y Am es una amatoxina, mostrando además la fórmula de dicho conjugado. La base para dichas modificaciones se encuentra en la reivindicación 1 original, así como en la solicitud originalmente presentada, más específicamente, entre las páginas 156, líneas 12-25 a la página 166, línea 5.

La reivindicación 2 se ha modificado incluyendo en la misma la información incluida en la Tabla 1 de la descripción a la que se hacía referencia en la propia reivindicación 2 previa, para solventar la objeción del examinador y definir claramente los anticuerpos a los que se hace referencia en la propia reivindicación, sin hacer mención a información incluida en la descripción. Por lo tanto, ahora se describen los anticuerpos en base a las secuencias específicas definidas por su SEQ ID NO. de los 6 CDRs que forman las cadenas pesadas (CDRH1-H3) y ligeras (CDRL1-L3) de cada anticuerpo. La base para dicha modificación se encuentra en la solicitud originalmente presentada, concretamente en la Tabla 1 incluida en la descripción de la presente solicitud de patente.

La reivindicación 7 se ha modificado limitando la materia de la misma con la materia de la reivindicación 8. La base para dicha modificación se encuentra, por tanto, en la reivindicación 8 previa.



La reivindicación 8 (reivindicación 16 previa) se ha modificado para adaptar la dependencia de la misma.

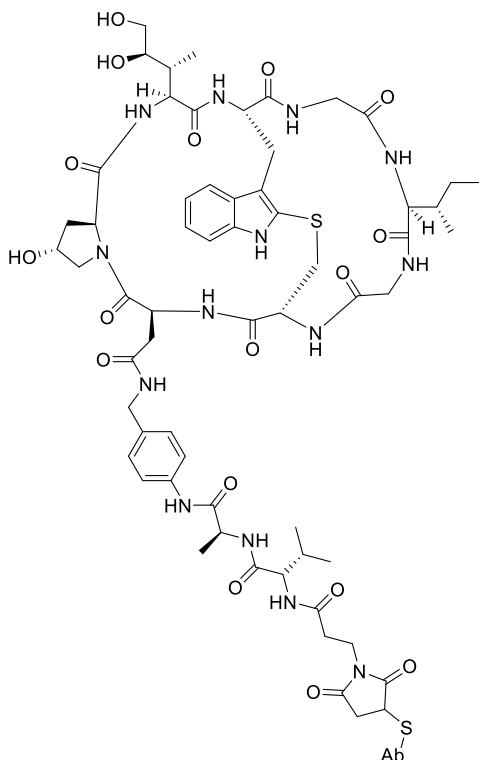
En esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, la cancelación, el abandono o la enmienda de cualquier reivindicación o cualquier enmienda de la descripción no equivale al abandono de dicha materia, y el solicitante se reserva el derecho de incluir dicha materia, más adelante, en esta solicitud, o en una o más solicitudes divisionales. Además, el solicitante se reserva el derecho de presentar solicitudes divisionales con respecto a cualquier materia comprendida en la solicitud originalmente presentada.

Adicionalmente, el nuevo set de reivindicaciones modificado está completamente contenido en la memoria originalmente presentada, por lo tanto, no adiciona materia.

Así mismo, en relación con las objeciones de claridad presentadas por el examinador, el solicitante presenta las siguientes observaciones y aclaraciones:

- a. Se objeta que las reivindicaciones previas 1 y 11 no son concisas, porque refieren términos generales para definir sustituyentes tales como “*cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno, heteroarileno, dipéptido, péptido*” dentro de los cuales se incluye una cantidad indeterminada de sustituyentes que no es posible determinar el alcance de los mismos y que no están comprendidos dentro de la solicitud. Por tal razón, se sugiere realizar una generalización razonable de estos sustituyentes, de forma que a partir de los mismos se puedan obtener los compuestos debidamente probados y con el respectivo sustento descriptivo.

La nueva reivindicación 1 modificada define clara y concisamente el conjugado de formula Ab-Z-L-Am reivindicado, especificando que: Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular en una célula inmunitaria y es internalizado por dicha célula inmunitaria, y Z es un resto químico, L es un enlazador y Am es una amatoxina, en donde el conjugado Ab-Z-L-Am es concretamente:



En consecuencia, el Solicitante respetuosamente considera que la presente objeción ha quedado solventada con la nueva reivindicación 1 modificada que acompaña al presente escrito.

La reivindicación 11 previa se ha eliminado, por lo tanto, la presente objeción no aplica para dicha reivindicación.

- b.** Se objeta que las reivindicaciones 1 y 14 previas no son claras, porque la referencia a “Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento entre un sustituyente reactivo presente en L” corresponde a un producto (el sustituyente Z) caracterizado por su forma de obtención (por acoplamiento). Se que Z sea caracterizado mediante sus características estructurales.

Para solventar la presente objeción, la nueva reivindicación 1 modificada además de especificar que “Z es un resto químico” se incluye la fórmula concreta y específica que define el conjugado reivindicado, por lo que Z está claramente definido por sus características estructurales. En consecuencia, el solicitante respetuosamente considera que la presente objeción ha quedado solventada con el nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito.

La reivindicación 14 previa se ha eliminado, por lo tanto, la presente objeción no aplica para dicha reivindicación.

- c.** Se objeta que la reivindicación 2 previa no es clara, porque hace referencia a la descripción, según la expresión “según se expone en la Tabla 1”. Se sugiere eliminar la



referencia a dicha tabla e incluir dentro del texto de esta reivindicación las respectivas secuencias que caracterizan dichos anticuerpos.

Para solventar la presente objeción, y siguiendo el consejo del examinador, se ha eliminado la referencia a la Tabla 1 y se ha incorporado en la nueva reivindicación 2 modificada toda la información de dicha Tabla 1 donde se muestran las secuencias que definen a dichos anticuerpos reivindicados. En consecuencia, el solicitante respetuosamente considera que la presente objeción ha quedado solventada con el nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito.

- d. Se objeta que la reivindicación 11 previa no es clara, porque la expresión "*opcionalmente*" no limita el alcance de la reivindicación y no establece de forma certera si la presencia o la ausencia del sustituyente sea esencial para la invención propuesta. Se sugiere definir si las sustituciones opcionales son esenciales o no lo son.

La reivindicación 11 previa se ha eliminado, por lo tanto, la presente objeción no aplica para dicha reivindicación.

2. Unidad de invención

El examinador objeta la unidad de invención argumentando lo siguiente:

“Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un compuesto inmunoconjugado que comprende un fármaco citotóxico y un anticuerpo que se une a CD5, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2017046658 y US2015284416, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un conjugado representado por la fórmula Ab-Cy, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular, y Cy es una citotoxina que corresponde a una amatoxina (reivindicaciones 1 a 14 y 16).

Grupo inventivo 2: Un conjugado representado por la fórmula Ab-Cy, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular, y Cy es una citotoxina que corresponde a una



pirrolobenzodiazepina o un dímero de pirrolobenzodiazepina (reivindicaciones 1 a 8, 15 y 16).

Grupo inventivo 3: Un conjugado representado por la fórmula Ab-Cy, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular, y Cy es una citotoxina que corresponde a una indolinobenzodiazepina o un dímero de indolinobenzodiazepina (reivindicaciones 1 a 8)."

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador el el Solicitante ha elegido el **Grupo Inventivo 1**: Un conjugado representado por la fórmula Ab-Cy, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular, y Cy comprende L-Z-Am es donde, Z es un resto químico, L es un enlazador y Am es una amatoxina.

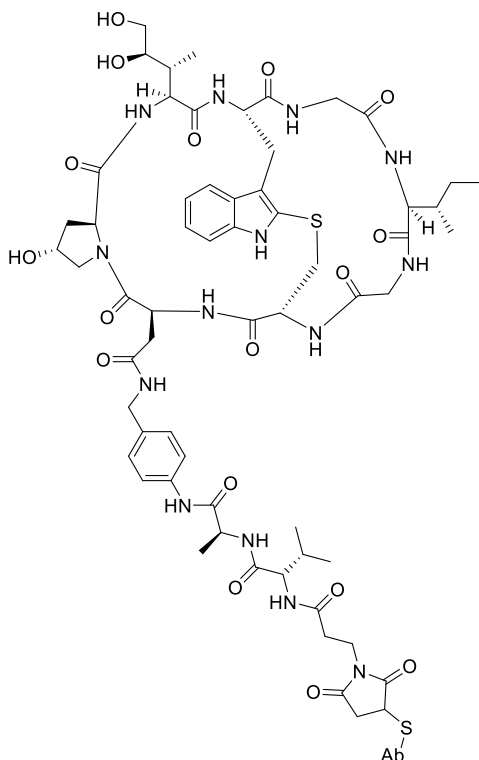
3. Examen de Patentabilidad

3.1. Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas de los documentos D2, WO2017/046658 (en adelante D4) y US5821123 (en adelante D5). Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta las siguientes observaciones y aclaraciones:

En primer lugar, tenga en cuenta el examinador que la nueva reivindicación 1 modificada que acompaña al presente escrito va dirigida a:

1. *Un conjugado representado por la fórmula Ab-Z-L-Am, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular en una célula inmunitaria y es internalizado por dicha célula inmunitaria, Z es un resto químico, L es un enlazador y Am es una amatoxina, en donde el conjugado Ab-Z-L-Am es:*



El Examinador considera que **D2** es el estado de la técnica más próximo a la invención definida en la reivindicación 1 previa y, tal y como hemos mencionado anteriormente, sostiene que objeto de la reivindicación 1 previa de la presente invención es obvio a la luz de **D2**.

El examinador alega que **D2** divulga un inmunoconjugado de Fórmula (B) que comprende un anticuerpo que se enlaza a una célula y un agente citotóxico de amatoxina, en donde dicho anticuerpo facilita la internalización del agente citotóxico (Pág. 180 – 196, reiv. 17 – 34 d **D2**) y la diferencia entre **D2** y la presente solicitud es que el inmunoconjugado de la presente solicitud se une a CD5 en lugar de a HER2 tal y como se divulga para el inmunoconjugado de **D2**.

El examinador alega además que el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención es la provisión de un inmunoconjugado alternativo a los divulgados en **D2**.

El Solicitante discrepa respetuosamente de esta apreciación llevada a cabo por el Examinador y expone a continuación los motivos y argumentos para defender la actividad inventiva de las nuevas reivindicaciones que acompañan al presente escrito.

Las citotoxinas de **D2** comprenden un tioéter en la posición 7' de la fracción de triptófano a la que se une el anticuerpo a través del enlazador L20 y siendo R1 en la posición 6': -H, -CH₃ o -CD₃. **D2 no** divulga amatoxinas en las que el enlazador está unido covalentemente al γ C-átomo del aminoácido 1 de la amatoxina que corresponde a R3 en la Fórmula B de **D2**. **D2 tampoco** divulga un conjugado según la reivindicación 1 modificada que comprenda un enlazador escindible enzimáticamente que comprenda el dipéptido Val-Ala. Los conjugados según la Fórmula (B) de **D2** comprenden un enlazador no escindible que no se escinde con una



célula (ver **D2**, página 107, línea 31 - página 108, línea 5).

Así, el experto en la materia, partiendo de las enseñanzas del documento **D2** no tendría ninguna motivación para desviarse de las enseñanzas del mismo **D2**, y teniendo en cuenta que **D2** no dice nada sobre el uso de inmunoconjugados que comprenden un enlazador escindible en el γ C-átomo del aminoácido 1 de la amatoxina, dicho experto no tendría ninguna motivación para usar una amatoxina diferente acoplada a un anticuerpo anti-CD5 mediante un enlazador escindible en el γ C-átomo del aminoácido 1 de la amatoxina. Por tanto, el objeto de la reivindicación 1 modificada no resulta obvio a la luz de **D2**.

En consecuencia, el Solicitante respetuosamente considera que la nueva reivindicación 1 modificada presenta actividad inventiva a la luz de **D2**. Teniendo en cuenta que el resto de las reivindicaciones 2 a 8 son directa o indirectamente dependientes de la nueva reivindicación 1 modificada, el Solicitante considera también que dichas reivindicaciones 2 a 8 son a su vez inventivas a la luz de **D2**.

Por otro lado, y como se ha mencionado anteriormente, el Examinador considera que la reivindicación 3 previa carece de actividad inventiva a la luz de **D4**, considerado como el documento más cercano a la materia de dichas reivindicaciones, en combinación con **D5**.

El Solicitante discrepa respetuosamente de esta apreciación llevada a cabo por el Examinador y expone a continuación los motivos y argumentos para defender la actividad inventiva de las nuevas reivindicaciones que acompañan al presente escrito.

D4 divulga una amplia variedad de derivados de amatoxina, de los cuales sólo los compuestos A1, A2, A3, A5, A6, A7, A9 y A10 han sido probados por su actividad antitumoral (ver **D4**, Fig. 29, Fig. 30 en la página 270 de **D4**). Dichos compuestos comprenden todos ellos un enlazador en posición 5' en la fracción de triptófano y son derivados de beta-amatoxina albergando un grupo carboxilo en el aminoácido 1. Por lo tanto, dichas amatoxinas son estructuralmente diferentes de la amatoxina según la reivindicación 1 modificada de la presente invención.

D4 no enseña el uso de inmunoconjugados que comprenden enlazador en el aminoácido 1, sino en las posiciones 5' y 7' de la fracción de triptófano. Además, los compuestos mencionados anteriormente son todos derivados beta-amanitina en contraste con el derivado alfa-amanitina de la reivindicación 1. **D4** no proporciona ninguna motivación para que el experto seleccione específicamente las amatoxinas según la reivindicación 1 de la presente invención, ni **D4** proporciona ninguna indicación y motivación para seleccionar específicamente un anticuerpo anti-CD5: **D4** divulga una gran lista de anticuerpos potenciales para ser utilizados con los derivados de amatoxinas de **D4** (ver **D4**, página 91, línea 15-página 94, línea 12). La selección específica de un anticuerpo anti-CD5 (Zolimumab) de esa extensa lista, requeriría una



motivación en forma de indicación o indicio para que la persona experta seleccionara el CD5, sin embargo, **D4 no** dice nada sobre la selección específica de un anticuerpo anti-CD5. En consecuencia, **D4 no** proporciona ninguna motivación para seleccionar específicamente los anticuerpos anti-CD5 divulgados en **D5**.

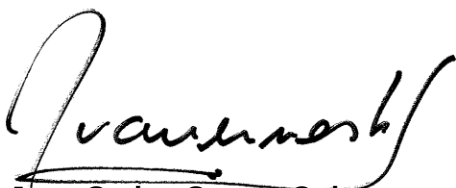
Partiendo de **D5**, el experto podría estar motivado para conjugar los anticuerpos anti-CD5 con una citotoxina como la lectina A, o la cadena A de ricina (ver **D5**, columna 10, líneas 23-37). Sin embargo, **D5 no** menciona el uso de amatoxinas como moléculas citotóxicas, de modo que el experto en la materia **no** tendría ninguna motivación para considerar las amatoxinas divulgadas en **D4** para su uso en inmunoconjugados. Incluso si el experto considerara las enseñanzas de **D4**, dicho experto **no** podría derivar o inferir de **D4** el enlazador de amatoxina según la reivindicación 1 de la presente invención.

Por lo tanto, en base a las modificaciones en las reivindicaciones y los argumentos expuestos en el presente escrito, el objeto de la reivindicación 1 modificada que acompaña al presente escrito presenta actividad inventiva a la luz de **D2**, **D4** solos o en combinación con **D5**. De la misma manera, el resto de reivindicaciones 2 a 8 que son directa o indirectamente dependientes de la nueva reivindicación 1 modificada, presentan a su vez actividad inventiva a la luz del estado de la técnica citado.

4. Conclusiones

En consecuencia, en virtud de las modificaciones anexas y por todas las razones aquí expuestas, el Solicitante respetuosamente considera subsanadas las objeciones los argumentos ahora presentados. Por lo tanto, le pedimos amablemente al examinador que considere su opinión y conceda la patente para la presente invención, por lo que queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,



Juan Carlos Cuesta Quintero.

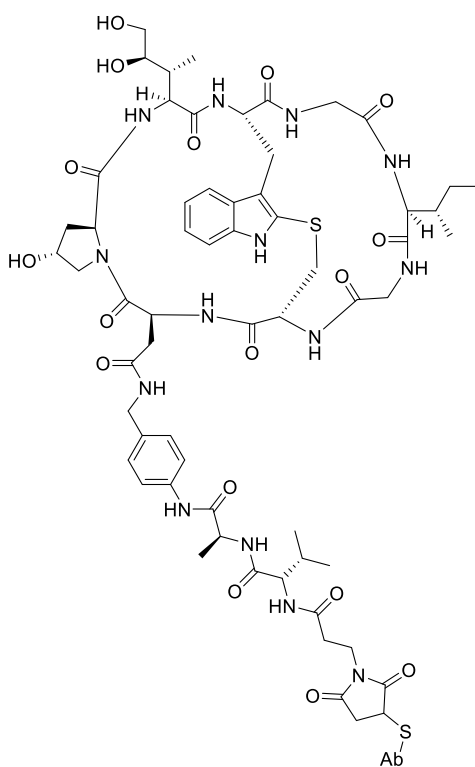
C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

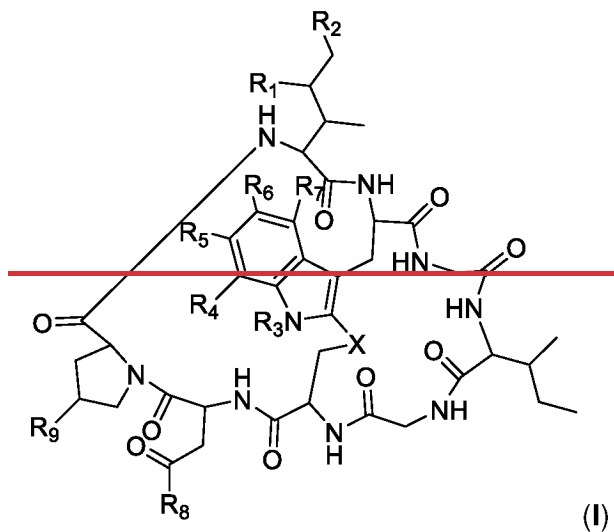
Anexos: Comprobante de pago por modificación voluntaria al capítulo reivindicatorio.
Capítulo reivindicatorio modificado en control de cambios.
Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado representado por la fórmula Ab-Z-L-Am~~Ab-Cy~~, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular en una célula inmunitaria y es internalizado por dicha célula inmunitaria, y-Z es un resto químico, L es un enlazador y Am es una amatoxina, en donde el conjugado Ab-Z-L-Am es:



- 10 ~~Cy es una citotoxina, en donde la citotoxina se selecciona entre el grupo que consiste en una pirrolobenzodiacepina, un dímero de pirrolobenzodiacepina, una indolinobenzodiacepina, un dímero de indolinobenzodiacepina, y una amatoxina (Am) representada por la fórmula (I):~~



en donde

R_1 es H, OH, OR_A u OR_C ;

R_2 es H, OH, OR_B u OR_C ;

5 R_A y R_B , cuando están presentes, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan para formar un grupo heterocicloalquilo de 5 miembros opcionalmente sustituido;

R_3 es H, R_C o R_D ;

10 R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, OH, OR_C , OR_D , R_C o R_D ;

R_8 es OH, NH_2 , OR_C , OR_D , NHR_C o $NR_C R_D$;

R_9 es H, OH, OR_C u OR_D ;

X es $-S-$, $-S(O)-$ o $-SO_2-$;

R_C es $-L-Z$;

15 R_D es alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , heteroalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

L es alquilenos C_1-C_6 , heteroalquileno C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 ,

~~heteroalquenileno—C₂-C₆, alquinileno—C₂-C₆, heteroalquinileno—C₂-C₆, cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno, heteroarileno o comprende un dipéptido, C(=O), un péptido o una combinación de los mismos; y~~
~~—Z es un resto químico formado a partir de una reacción de acoplamiento~~
~~entre un sustituyente reactivo presente en L y un sustituyente reactivo presente en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo,~~
~~—en donde la amatoxina comprende exactamente un sustituyente R_G.~~

2. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es producido por la estirpe celular de hibridoma ATCC HB 8000, o es un anticuerpo según se expone a continuación:~~en la Tabla 1~~

<u>Nombre</u> <u>del</u> <u>anticuer</u> <u>po</u>	<u>CDRH1S</u>	<u>CDRH2S</u>	<u>CDRH3S</u>	<u>CDRL1S</u>	<u>CDRL2S</u>	<u>CDRL3S</u>
	<u>EQ</u> <u>ID</u>	<u>EQ</u> <u>ID</u>	<u>EQ</u> <u>ID</u>	<u>EQ</u> <u>ID</u>	<u>EQ</u> <u>ID</u>	<u>EQ</u> <u>ID</u>
	<u>NO:</u>	<u>NO:</u>	<u>NO:</u>	<u>NO:</u>	<u>NO:</u>	<u>NO:</u>
<u>1D8</u>	<u>35</u>	<u>36</u>	<u>37</u>	<u>146</u>	<u>147</u>	<u>148</u>
<u>3I21</u>	<u>38</u>	<u>39</u>	<u>40</u>	<u>149</u>	<u>150</u>	<u>151</u>
<u>4H10</u>	<u>41</u>	<u>42</u>	<u>43</u>	<u>152</u>	<u>153</u>	<u>154</u>
<u>8J23</u>	<u>44</u>	<u>45</u>	<u>46</u>	<u>155</u>	<u>156</u>	<u>157</u>
<u>5O4</u>	<u>47</u>	<u>48</u>	<u>49</u>	<u>158</u>	<u>159</u>	<u>160</u>
<u>4H2</u>	<u>50</u>	<u>51</u>	<u>52</u>	<u>161</u>	<u>162</u>	<u>163</u>
<u>5G2</u>	<u>53</u>	<u>54</u>	<u>55</u>	<u>164</u>	<u>165</u>	<u>166</u>
<u>8G8</u>	<u>56</u>	<u>57</u>	<u>58</u>	<u>167</u>	<u>168</u>	<u>169</u>

<u>Nombre</u> <u>del</u> <u>anticuer</u> <u>po</u>	<u>CDRH1S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>	<u>CDRH2S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>	<u>CDRH3S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>	<u>CDRL1S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>	<u>CDRL2S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>	<u>CDRL3S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>
<u>6M4</u>	<u>59</u>	<u>60</u>	<u>61</u>	<u>170</u>	<u>171</u>	<u>172</u>
<u>2E3</u>	<u>62</u>	<u>63</u>	<u>64</u>	<u>173</u>	<u>174</u>	<u>175</u>
<u>4E24</u>	<u>65</u>	<u>66</u>	<u>67</u>	<u>176</u>	<u>177</u>	<u>178</u>
<u>4F10</u>	<u>68</u>	<u>69</u>	<u>70</u>	<u>179</u>	<u>180</u>	<u>181</u>
<u>7J9</u>	<u>71</u>	<u>72</u>	<u>73</u>	<u>182</u>	<u>183</u>	<u>184</u>
<u>7P9</u>	<u>74</u>	<u>75</u>	<u>76</u>	<u>185</u>	<u>186</u>	<u>187</u>
<u>8E24</u>	<u>77</u>	<u>78</u>	<u>79</u>	<u>188</u>	<u>189</u>	<u>190</u>
<u>6L18</u>	<u>80</u>	<u>81</u>	<u>82</u>	<u>191</u>	<u>192</u>	<u>193</u>
<u>7H7</u>	<u>83</u>	<u>84</u>	<u>85</u>	<u>194</u>	<u>195</u>	<u>196</u>
<u>1E7</u>	<u>86</u>	<u>87</u>	<u>88</u>	<u>197</u>	<u>198</u>	<u>199</u>
<u>8J21</u>	<u>89</u>	<u>90</u>	<u>91</u>	<u>200</u>	<u>201</u>	<u>202</u>
<u>7I11</u>	<u>92</u>	<u>93</u>	<u>94</u>	<u>203</u>	<u>204</u>	<u>205</u>
<u>8M9</u>	<u>95</u>	<u>96</u>	<u>97</u>	<u>206</u>	<u>207</u>	<u>208</u>
<u>1P21</u>	<u>98</u>	<u>99</u>	<u>100</u>	<u>209</u>	<u>210</u>	<u>211</u>
<u>2H11</u>	<u>101</u>	<u>102</u>	<u>103</u>	<u>212</u>	<u>213</u>	<u>214</u>
<u>3M22</u>	<u>104</u>	<u>105</u>	<u>106</u>	<u>215</u>	<u>216</u>	<u>217</u>
<u>5M6</u>	<u>107</u>	<u>108</u>	<u>109</u>	<u>218</u>	<u>219</u>	<u>220</u>
<u>5H8</u>	<u>110</u>	<u>111</u>	<u>112</u>	<u>221</u>	<u>222</u>	<u>223</u>
<u>7I19</u>	<u>113</u>	<u>114</u>	<u>115</u>	<u>224</u>	<u>225</u>	<u>226</u>
<u>1A20</u>	<u>116</u>	<u>117</u>	<u>118</u>	<u>227</u>	<u>228</u>	<u>229</u>

<u>Nombre</u> <u>del</u> <u>anticuer</u> <u>po</u>	<u>CDRH1S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>	<u>CDRH2S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>	<u>CDRH3S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>	<u>CDRL1S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>	<u>CDRL2S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>	<u>CDRL3S</u> <u>EQ</u> <u>ID</u> <u>NO:</u>
<u>8E15</u>	<u>119</u>	<u>120</u>	<u>121</u>	<u>230</u>	<u>231</u>	<u>232</u>
<u>8C10</u>	<u>122</u>	<u>123</u>	<u>124</u>	<u>233</u>	<u>234</u>	<u>235</u>
<u>3P16</u>	<u>125</u>	<u>126</u>	<u>127</u>	<u>236</u>	<u>237</u>	<u>238</u>
<u>4F3</u>	<u>128</u>	<u>129</u>	<u>130</u>	<u>239</u>	<u>240</u>	<u>241</u>
<u>5M24</u>	<u>131</u>	<u>132</u>	<u>133</u>	<u>242</u>	<u>243</u>	<u>244</u>
<u>5O24</u>	<u>134</u>	<u>135</u>	<u>136</u>	<u>245</u>	<u>246</u>	<u>247</u>
<u>7B16</u>	<u>137</u>	<u>138</u>	<u>139</u>	<u>248</u>	<u>249</u>	<u>250</u>
<u>1E8</u>	<u>140</u>	<u>141</u>	<u>142</u>	<u>251</u>	<u>252</u>	<u>253</u>
<u>2H16</u>	<u>143</u>	<u>144</u>	<u>145</u>	<u>254</u>	<u>255</u>	<u>256</u>

3. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes regiones determinantes de complementariedad (CDR):

- 5 a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID NO: 3);
- b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHTGE (SEQ ID NO: 4);
- c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RGYDWYFDV (SEQ ID NO: 5);
- 10 d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 6);

- e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLVD (SEQ ID NO: 7); y
 - f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 8);
- 5 o
- a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos FSLSTSGMG (SEQ ID NO: 29);
 - b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos WWDDD (SEQ ID NO: 30);
 - 10 c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRATGTGFDY (SEQ ID NO: 31);
 - d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos QDVGTA (SEQ ID NO: 32);
 - e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos WTSTRHT (SEQ ID NO: 33);
 - 15 f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos YNSYNT (SEQ ID NO: 34).
4. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes CDR:
- 20
- a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID NO: 11);
 - b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHYGE (SEQ ID NO: 12);
 - 25 c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRGYDWYFDV (SEQ

ID NO: 13);

d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 14);

5 e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLES (SEQ ID NO: 15); y

f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 16).

5. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el
 10 anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo policlonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo,
 15 un dominio de inmunoglobulina de doble variable, una molécula Fv monocaténaria (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un armazón proteínico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula F(ab')₂ y un tándem di-scFv.

20 6. El conjugado de la reivindicación 5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo.

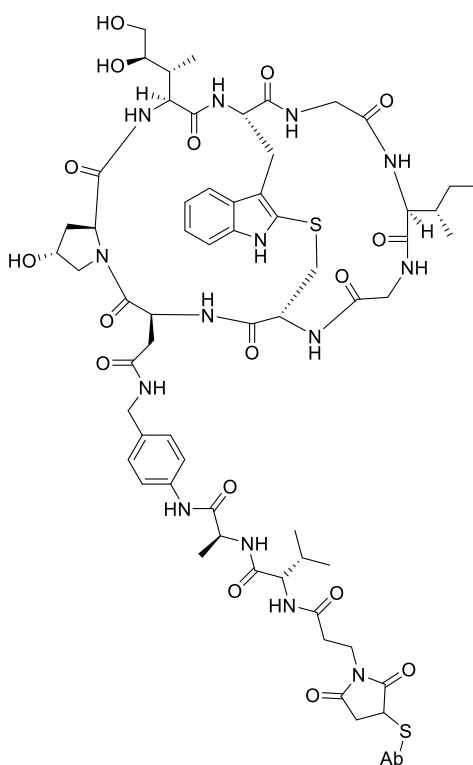
7. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el
 25 anticuerpo tiene un isotipo seleccionado entre el grupo que consiste en IgG1 o

IgG4.

8. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un excipiente farmacéuticamente
- 5 aceptable.

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado representado por la fórmula Ab-Z-L-Am, en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a CD5 de la superficie celular en una célula inmunitaria y es internalizado por dicha célula inmunitaria, Z es un resto químico, L es un enlazador y Am es una amatoxina, en donde el conjugado Ab-Z-L-Am es:



10

2. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es producido por la estirpe celular de hibridoma ATCC HB 8000, o es un anticuerpo según se expone a continuación:

Nombre del anticuerpo	CDR-H1 SEQ ID NO:	CDR-H2 SEQ ID NO:	CDR-H3 SEQ ID NO:	CDR-L1 SEQ ID NO:	CDR-L2 SEQ ID NO:	CDR-L3 SEQ ID NO:
1D8	35	36	37	146	147	148
3I21	38	39	40	149	150	151
4H10	41	42	43	152	153	154
8J23	44	45	46	155	156	157
5O4	47	48	49	158	159	160
4H2	50	51	52	161	162	163
5G2	53	54	55	164	165	166
8G8	56	57	58	167	168	169
6M4	59	60	61	170	171	172
2E3	62	63	64	173	174	175
4E24	65	66	67	176	177	178
4F10	68	69	70	179	180	181
7J9	71	72	73	182	183	184
7P9	74	75	76	185	186	187
8E24	77	78	79	188	189	190
6L18	80	81	82	191	192	193
7H7	83	84	85	194	195	196
1E7	86	87	88	197	198	199
8J21	89	90	91	200	201	202
7I11	92	93	94	203	204	205

Nombre del anticuerpo	CDR-H1 SEQ ID NO:	CDR-H2 SEQ ID NO:	CDR-H3 SEQ ID NO:	CDR-L1 SEQ ID NO:	CDR-L2 SEQ ID NO:	CDR-L3 SEQ ID NO:
8M9	95	96	97	206	207	208
1P21	98	99	100	209	210	211
2H11	101	102	103	212	213	214
3M22	104	105	106	215	216	217
5M6	107	108	109	218	219	220
5H8	110	111	112	221	222	223
7I19	113	114	115	224	225	226
1A20	116	117	118	227	228	229
8E15	119	120	121	230	231	232
8C10	122	123	124	233	234	235
3P16	125	126	127	236	237	238
4F3	128	129	130	239	240	241
5M24	131	132	133	242	243	244
5O24	134	135	136	245	246	247
7B16	137	138	139	248	249	250
1E8	140	141	142	251	252	253
2H16	143	144	145	254	255	256

3. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes regiones determinantes de complementariedad (CDR):

- 5 a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID

- NO: 3);
- b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHTGE (SEQ ID NO: 4);
- c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RGYDWYFDV (SEQ ID NO: 5);
- d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 6);
- e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLVD (SEQ ID NO: 7); y
- f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 8);
- o
- a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos FSLSTSGMG (SEQ ID NO: 29);
- b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos WWDDD (SEQ ID NO: 30);
- c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRATGTGFDY (SEQ ID NO: 31);
- d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos QDVGTA (SEQ ID NO: 32);
- e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos WTSTRHT (SEQ ID NO: 33);
- f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos YNSYNT (SEQ ID NO: 34).

4. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende las siguientes CDR:
 - a. una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos GYTFTNY (SEQ ID NO: 11);
 - 5 b. una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos NTHYGE (SEQ ID NO: 12);
 - c. una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos RRGYDWYFDV (SEQ ID NO: 13);
 - d. una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos RASQDINSYLS (SEQ ID NO: 14);
 - 10 e. una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos RANRLES (SEQ ID NO: 15); y
 - f. una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos QQYDESPWT (SEQ ID NO: 16).
- 15 5. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo policlonal o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo, un anticuerpo biespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo, un dominio de inmunoglobulina de doble variable, una molécula Fv monocatenaria (scFv), un diacuerpo, un triacuerpo, un nanocuerpo, un armazón proteínico similar a anticuerpo, un fragmento Fv, un fragmento Fab, una molécula
 - 20 F(ab')₂ y un tándem di-scFv.
 - 25

6. El conjugado de la reivindicación 5, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo humanizado o fragmento de unión a antígeno del mismo.

5

7. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo tiene un isotipo seleccionado entre el grupo que consiste en IgG1 o IgG4.

10 8. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0006865
Recibo: 23-198379
Fecha: 02/08/2023

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 854800
CUS: 80957484

Patente PCT
COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL AGOTAMIENTO DE CÉLULAS CD5+

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000