

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2020/0016151

Solicitud de Patente de Invención titulada: “CONJUGADOS DE FÁRMACO CALICHEAMICINA Y ANTICUERPO ANTI-SEZ6

Solicitante: ABBVIE STEMCENTRX LLC

Nuestra Ref.: P2020/000231

RESPUESTA AL OFICIO No. 12615, NOTIFICADO EL 25 DE JULIO DE 2023

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina las Reivindicaciones 9, 16, 20, 21;
- se elimina el término “*aproximadamente*” en las nuevas Reivindicaciones 11 a 13 (antiguas Reivindicaciones 12 a 14);
- se modificó la Reivindicación 4 para incluir la estructura de Fórmula II;
- se corrige el error de formato en la Reivindicación 8;
- se ajustan las dependencias y la numeración a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones sobre el Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 4 no es clara porque hace referencia a un compuesto de calicheamicina de la Fórmula II, pero no se mencionan las características esenciales que distingan dicho compuesto. El Despacho sugiere incluir la estructura del compuesto;
- la Reivindicación 8 no es clara porque la estructura del conjugado ADC1 está incompleta. El Despacho sugiere corregir la estructura de este compuesto;
- la expresión “*más de aproximadamente*” de las Reivindicaciones 12 a 14 no es clara porque es imprecisa y no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

b- En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminaron las Reivindicaciones 9, 16, 20, 21 y - se elimina el término “aproximadamente” en las nuevas Reivindicaciones 11 a 13 (antiguas Reivindicaciones 12 a 14).

De forma similar, y siguiendo la amable sugerencia del Despacho en la Reivindicación 4 se incluye la estructura del compuesto de Fórmula II, y se incluye la estructura completa del conjugado ADC1 de la Reivindicación 8. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas.

Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

3. a- i) El Despacho señala que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las patentes US2016287720 (D1), WO2016172273 (D2) y WO2017112803 (D3).

El Despacho considera a D2 como el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 2, ya que divulga un conjugado fármaco – anticuerpo para el tratamiento del cáncer que comprende un anticuerpo anti SEZ6 y un fármaco citotóxico de calicheamicina.

El Despacho afirma que a diferencia entre la Reivindicación 2 y D2, consiste en que el anticuerpo anti SEZ6 comprende la secuencia de la cadena pesada SEQ ID NO: 3 y secuencia de la cadena ligera SEQ ID NO: 4. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, puesto que el documento D2 refiere que la viabilidad celular (Normalized RLU%) llega a 0 cuando la concentración del conjugado llega a los 10000pM, mientras que en el conjugado de la invención, la viabilidad celular se estabiliza alrededor del 10% incluso después de que la concentración del conjugado supera los 10000pM (Ver la figura 3 de la solicitud y ver la figura 3A del documento D2). Así mismo, el volumen tumoral presenta los mismos valores de disminución para los conjugados de la invención y del documento D2 durante los mismos tiempos posteriores de tratamiento, es decir, 75 días. Por lo tanto, en opinión del Despacho, no es posible atribuir pruebas técnicas al anticuerpo tal como está reclamado.

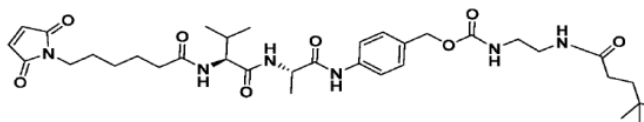
Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar el conjugado anticuerpo – fármaco conocido en D2 con el fin de obtener un conjugado anticuerpo – fármaco alternativo?”

Sin embargo, el incluir un anticuerpo anti SEZ6 en una estructura de conjugado fármaco – anticuerpo ya está divulgado en D1, el cual se refiere a un conjugado que comprende el anticuerpo anti SEZ6 de secuencia de la cadena pesada SEQ ID NO: 401 y secuencia de la cadena ligera SEQ ID NO: 400, y un fármaco citotóxico de aristatina, amanitina y pirrolobenzodiazepina.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anticuerpo anti SEZ6 sugerido en D1, en el conjugado anticuerpo – fármaco de D2, para así llegar al objeto de la Reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

ii) El Despacho considera a D2 como el estado de la técnica más cercano a las Reivindicaciones 8 y 20, ya que divulga un conjugado fármaco – anticuerpo para el tratamiento del cáncer que comprende un anticuerpo anti SEZ6 y un fármaco citotóxico de calicheamicina.

El Despacho afirma que a diferencia entre las Reivindicaciones 8 y 20 y D2, consiste en las porciones enlazadoras (linkers) entre el compuesto de calicheamicina y el anticuerpo anti SEZ6. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, puesto que el documento D2 refiere que la viabilidad celular (Normalized RLU%) llega a 0 cuando la concentración del conjugado llega a los 10000pM, mientras que en el conjugado de la invención, la viabilidad celular se estabiliza alrededor del 10% incluso



La Reivindicación 1 se dirige a un anticuerpo anti-SEZ6 que tiene una secuencia de la cadena pesada de la SEQ ID NO:3 y una secuencia de la cadena ligera de la SEQ ID NO:4. El Despacho reconoce que la secuencia de la cadena pesada reivindicada difiere de la de D1, especialmente en la posición de Kabat 60.

El Despacho considera este cambio como obvio, debido a que *“D1., el cual menciona que se disponen de ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos con identidad del 75%, 80%, 85%, 93%, 95%, 98% o 99% que contemplan sustituciones conservativas o no conservativas. En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las sustituciones del documento D1 en el anticuerpo divulgado en el mismo D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1”*.

Respetuosamente difiero. D1 simplemente le indica a la persona medianamente versada en la materia lo que este ya sabe: se pueden introducir mutaciones en la secuencia de aminoácidos de los anticuerpos. D1 carece de contenido acerca de dónde hacer dichos cambios y acerca de qué efecto pueden tener dichos cambios sobre las propiedades de los anticuerpos.

La secuencia de anticuerpo que se reivindica en la presente contiene una mutación S60N con respecto a la secuencia de anticuerpo de D1. Esta mutación se introdujo específicamente para abordar un posible problema con el anticuerpo de D1. La secuencia de D1 contiene un sitio de glicosilación canónico en la posición 60, el que notamos que podría potencialmente impartir una heterogeneidad en la proteína expresada y menor afinidad de unión, como se señala en el segundo párrafo de la página 40. Sin embargo, el aminoácido S60 cae dentro de la CDR2 de la cadena pesada, como se señala en el segundo párrafo de la página 40:

se incorporó una mutación conservadora en la CDR2 de la cadena pesada (como la define Kabat) para eliminar un sitio de glicosilación canónico. La glicosilación en este sitio podría potencialmente impartir heterogeneidad en la proteína expresada que puede resultar en una reducción en la afinidad de unión. Por consiguiente, se incorporó una sustitución de serina por asparagina en la posición 60 de Kabat (S60N) en la cadena pesada para eliminar el sitio de glicosilación. El anticuerpo humanizado resultante con estas mutaciones se denominó hSEZ6-1.ss1.

La persona medianamente versada en la materia no se hubiese visto motivado a introducir cambios a las secuencias de CDR del anticuerpo de D1. Las CDR son cruciales para la unión

del anticuerpo a su antígeno. Los resultados de un cambio a una secuencia de CDR de un anticuerpo son impredecibles y tienen el potencial de reducir o sustancialmente eliminar la afinidad de unión del anticuerpo. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que busca resolver esta invención es cómo cambiar la secuencia de una CDR de un anticuerpo anti-SEZ6 para eliminar un sitio de glicosilación sin afectar la capacidad del anticuerpo para unirse a SEZ6.

La solución inventiva provista por la presente memoria descriptiva es la mutación S60N a la CDR2 de la cadena pesada del anticuerpo de D1. A pesar de tener la mutación S60N en la CDR2 de la cadena pesada, hSEZ6-1.ssl sorprendentemente presenta una unión *in-vitro* similar (Ejemplo 5; Figura 2) al anticuerpo no mutado.

La justificación del Despacho no provee la motivación necesaria para que un experto en la materia arribe al ADC reivindicado a partir del arte citado mediante la incorporación de una mutación S60N en la CDR2 de la cadena pesada del anticuerpo de D1.

Al menos por las razones anteriores, la Reivindicación 1 posee nivel inventivo con respecto al arte previo citado. Además, las Reivindicaciones 2 a 7, siendo dependientes de la Reivindicación 1, son también inventivas.

Reivindicaciones 4, 8 y 20: el enlazador del fármaco reivindicado no es evidente en comparación con los enlazadores de fármaco de D2 y D3

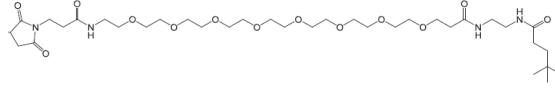
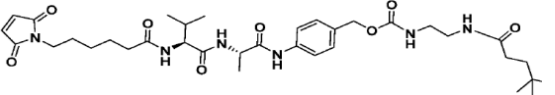
En primer lugar, mencionamos que la Reivindicación 8 se dirige a un ADC que comprende un anticuerpo anti-SEZ6 que tiene la misma secuencia de la cadena pesada que la Reivindicación 1, y los argumentos anteriormente presentados con respecto a la Reivindicación 1 se aplican a la Reivindicación 8 por las mismas razones anteriormente establecidas.

Las Reivindicaciones 8 y 20 se objetan por supuestamente carecer de nivel inventivo por sobre D1, D2 y D3. Estas reivindicaciones, además de la Reivindicación 4, proveen un enlazador del fármaco de una estructura definida particular. Centrándose en el enlazador del fármaco reivindicado, El Despacho alega que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el linker sugerido en D3, en el conjugado anticuerpo – fármaco de D2, para así llegar al objeto de las Reivindicaciones 8 y 20. Por lo cual se considera obvia.

Respuesta:

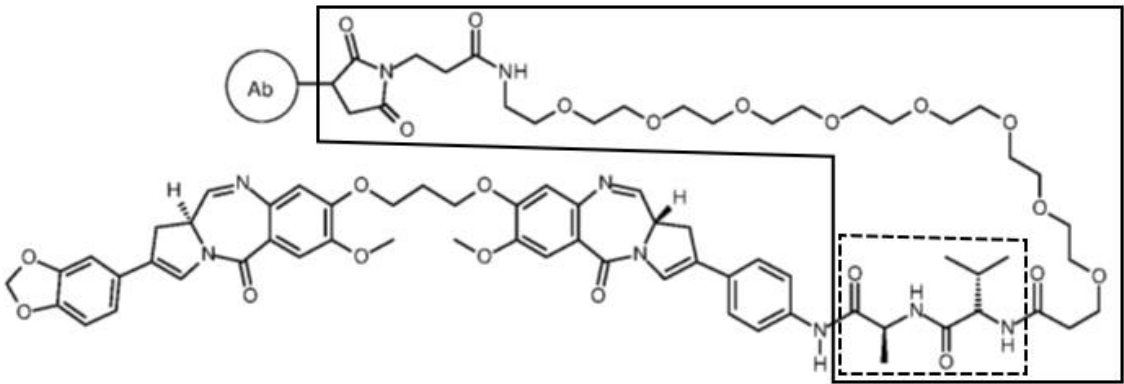
En respuesta, respetuosamente difiero. No se podría haber arribado a un conjugado de fármaco y anticuerpo anti-SEZ6 (ADC) que tenga la estructura reivindicada a partir de la combinación de D1, D2 y D3 sin ninguna actividad inventiva significativa por parte del experto en la materia. El Despacho no considera todas las características reivindicadas del ADC ni aprecia los notables efectos técnicos conseguidos por el ADC de la invención.

Se considera a D2 como el estado de la técnica más cercano, ya que divulga un ADC que comprende un anticuerpo anti-SEZ6 y un fármaco de calicheamicina, en donde las diferencias entre la invención reivindicada y D2 consiste en las porciones enlazadoras (linkers) entre el compuesto de calicheamicina y el anticuerpo. Se provee la siguiente tabla que muestra el enlazador reivindicado y el enlazador de D2:

Linker compuestos Reiv. 8 y 20	Linker compuestos D2
	

Se alega que, la persona medianamente versada en la materia estaría motivado a “*incluir el linker sugerido en D3, en el conjugado anticuerpo – fármaco de D2*” para arribar a las estructuras reivindicadas.

El enlazador de D3 se provee a continuación:



ADC4

Enlazador de D3

Reivindicación 40 de D3, ADC4, enlazador señalado mediante una línea continua

[illegible]

(página 23 del Capítulo Descriptivo

El ADC reivindicado que comprende el enlazador del fármaco reivindicado presenta un margen de seguridad ventajoso

Respetuosamente llamo la atención del Despacho al Ejemplo 9 del Capítulo Descriptivo. El Ejemplo 9 provee una comparación de tres ADC que difiere entre sí con respecto a sus enlazadores y concluye que se predice que un ADC de la presente invención que incorpore un enlazador no escindible tendrá un margen de seguridad ventajoso en comparación con los ADC con enlazadores escindibles.

Los tres ADC, 1) ADC1 hSEZ6-l.ssl, 2) ADC2 hSEZ6-l.ssl y 3) ADC3 hSEZ6-l.ssl, comprenden un mAb con idéntico direccionamiento (hSEZ6-l.ssl) y carga (N-acetil gamma calicheamicina), con diferencias en la unión del enlazador y el fármaco. El ADC 1 hSEZ6-1.ss 1 es único porque comprende un enlazador no escindible en comparación con los otros fármacos con enlazadores basados en el dipéptido susceptible de catepsina B.

Los tres ADC se evaluaron en cuatro modelos discretos de ratón con alta expresión de SEZ6 SCLC, y en un estudio de toxicidad de dosis repetidas en monos cynomolgus. Los márgenes de seguridad se estimaron mediante la comparación de las exposiciones de los ADC a la máxima dosis tolerada en mono cynomolgus, con la exposición a la dosis eficaz predicha en humanos. Los resultados se muestran en la Tabla 5:

Compuesto	Margen de seguridad estimado
ADC1 hSEZ6-1.ss1	10
ADC2 hSEZ6-1.ss1	0,3
ADC3 hSEZ6-1.ss1	5,5

En base a este análisis, el ADC contra SEZ6 que comprende el enlazador no escindible reivindicado (ADC1 hSEZ6-l.ssl) se predice como más tolerable que los otros ADC contra SEZ6 conjugados a la misma carga útil pero con enlazadores escindibles. Este análisis predijo un margen de seguridad de aproximadamente 10 para el ADC1 hSEZ6-l.ssl que comprende el enlazador reivindicado, lo que es considerablemente mayor que las dos construcciones con enlazadores escindibles.

Por consiguiente, las Reivindicaciones 4, 8 y 20, que están dirigidas a ADC anti-SEZ6 que comprenden el enlazador mencionado o el enlazador en sí mismo, poseen actividad inventiva, así como también las Reivindicaciones pendientes que dependen de dichas Reivindicaciones.

El Informe de búsqueda internacional halló nivel inventivo

Adicionalmente, me permito señalar que el Informe de búsqueda internacional halló que las Reivindicaciones que corresponden a las Reivindicaciones 4 y 8 – 20 cumplieron con los requisitos de nivel inventivo por sobre las mismas referencias citadas o similares.

Aunque se reconoce que esta opinión no es vinculante, debería tenerse en cuenta como un indicio adicional a favor de la patentabilidad de la invención.

En vista de lo anterior, el Solicitante considera que las Reivindicaciones que se acompañan cumplen con todos los requisitos de patentabilidad.

4. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“CONJUGADOS DE FÁRMACO CALICHEAMICINA Y ANTICUERPO ANTI-SEZ6”

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones;
- Recibo de pago por examen adicional.