



Señora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada **Conjugados de Pirrobenzodiazepina Enlazados a Anticuerpos Asociados a Tumor.**

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 3010 del 2 de marzo de 2020.

Expediente No. NC2018/0008340

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad **Medimmune Limited**, doy respuesta al Oficio No. 3010 del 2 de marzo de 2020, en los siguientes términos:

1. Título:

De acuerdo a las objeciones del Examinador en cuanto al título de la patente, solicitamos respetuosamente se tenga el siguiente título para la invención:

Conjugados de Pirrobenzodiazepina Enlazados a Anticuerpos Asociados a Tumor

2. Excepción de Patentabilidad:

La reivindicación 15 original se ha eliminado del nuevo pliego de reivindicaciones que acompaña al presente escrito.

Por lo tanto, la Solicitante respetuosamente considera que dicha objeción ha quedado subsanada.

3. Reivindicaciones relativas a un uso:

Las reivindicaciones 11, 13 y 14 originales han sido eliminadas del nuevo pliego de reivindicaciones que acompaña al presente escrito.

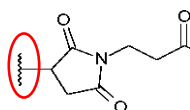
Por lo tanto, la Solicitante respetuosamente considera que dicha objeción ha quedado subsanada.

4. Reivindicaciones:

- La nueva reivindicación 1 se ha modificado la unidad de enlazador del fármaco denominada D por D^L para estar en línea con la fórmula (I) reivindicada. Adicionalmente, se han corregido las posiciones R¹⁰ y R¹¹ originales de la opción b), que estaban incorrectamente mencionadas y no se alinean con las reivindicaciones 3 y 18 originales (nuevas reivindicaciones 3 y 14). Así, en la opción b), la posición R¹⁰ original se corresponde correctamente con la posición R¹¹ en la nueva reivindicación 1 modificada. De la misma manera, en la opción b), la posición R¹¹ original se corresponde correctamente con la posición R¹⁰ en la nueva reivindicación 1 modificada. Así con dicha modificación, la nueva reivindicación 1 modificada está en línea con las nuevas reivindicaciones 3 y 14 (antiguas reivindicaciones 3 y 18).
- La nueva reivindicación 12 se ha modificado para corregir en la opción b) las posiciones R10 y R11, que estaban incorrectamente mencionadas, al igual que se ha hecho previamente en la nueva reivindicación 1 modificada. Así, en la opción b), la posición R10 original se corresponde correctamente con la posición R11 en la nueva reivindicación 12 modificada. De la misma manera, la posición R11 original se corresponde correctamente con la posición R10 en la nueva reivindicación 12 modificada. Así con dicha modificación, la nueva reivindicación 12 modificada está en línea con las nuevas reivindicaciones 1, 3 y 14 (antiguas reivindicaciones 1, 3 y 18).
- Las antiguas reivindicaciones 11 y 13 a 15 se han eliminado. El resto de reivindicaciones se han reenumerado y las dependencias se han adaptado en consonancia con las modificaciones aquí mencionadas.
- El Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 3 originales no son claras al no evidenciarse en qué parte de la molécula se une la unidad de ligando.

Respetuosamente, el Solicitante discrepa con la opinión del Examinador por los siguientes motivos:

Es claramente evidente, a partir de la reivindicación 1, que la unidad de ligando (L) está unida al grupo de la succinimida del fármaco de fórmula II por la línea ondulada



La reivindicación 1 define al DL como como la unidad de enlazador del fármaco de fórmula II, el compuesto pirrolobenzodiazepina (PBD) es el fármaco y el enlazador es la estructura unida a la posición N10. El ligando está unido al final de la unidad de enlazador, que es el grupo de la succinimida, como se demuestra por la línea



ondulada. Adicionalmente, en la solicitud de patente de la presente invención, concretamente en el epígrafe “Antecedentes de la invención” págs. 4 y 5, se muestran diferentes enlazadores de fármacos conjugados con los anticuerpos en la misma posición que en la presente invención. Incluso en la propia descripción de la invención, concretamente en la pág. 76, líneas 29-35 de la solicitud originalmente presentada, se describe claramente como se lleva a cabo la conexión de la unidad de enlazador con la unidad de ligando, señalando específicamente que: “la conexión entre la unión de ligando y el enlazador de fármaco se forma entre un grupo tiol de un residuo de cisteína de la unión de ligando y un grupo de maleimida de la unidad de enlazador de fármaco”. Así, la solicitud muestra la maleimida convirtiéndose en una succinimida a través del doble enlace que conecta a la unidad de ligando.

De la misma manera, la unión entre la unidad de ligando y la unidad de enlazador DL de las reivindicaciones dependientes 2 y 3, se lleva a cabo en la misma posición que se ha descrito para la reivindicación 1, es decir, el ligando está unido al final de la unidad de enlazador, que es el grupo de la succinimida, como se demuestra por la línea ondulada.

En contra de la opinión del Examinador, la Solicitante considera que un experto en la materia entendería, sin ningún lugar a duda, dónde se conecta la unidad de enlazador con la unidad de ligando, a la luz de la reivindicación 1 y de la información comprendida en la descripción de la invención.

Así, por todo lo mencionado anteriormente, se considera que tanto la reivindicación 1 independiente, como las reivindicaciones 2 y 3 dependientes de la reivindicación 1, presentan claridad.

- El Examinador considera que las reivindicaciones 1 y 16 originales no son claras, porque el sustituyente en la posición R11 es una molécula cuya estructura se ilustra en la reivindicación, sin embargo, en la reivindicación 3 y 18 originales (nuevas reivindicaciones 3 y 12) se observa que la adición de esta molécula se lleva a cabo es en la posición R10.

La Solicitante agradece al Examinador la detección del error y procede a solventarlo. Ahora las nuevas reivindicaciones 1 y 12 modificada se refieren a que el sustituyente de la posición R11 es OH y el sustituyente de la posición R10 es la molécula cuya estructura se ilustra en dichas reivindicaciones.

Ahora las nuevas reivindicaciones 1 y 12 (antiguas reivindicaciones 1 y 16) son claras.

- El Examinador considera que las reivindicaciones 4, 5 y 6 no son claras, porque reclaman un anticuerpo o fragmento de anticuerpo en función de sus características funcionales y no de sus características estructurales como son las SEQ ID NO de las cadenas pesadas y livianas. El examinador recomienda caracterizar el anticuerpo en función de sus SEQ ID NO.

Respetuosamente, el Solicitante discrepa con la objeción, por parte del Examinador, de dichas expresiones por los siguientes motivos:

De acuerdo con la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD (Enero, 2014), de aquí en adelante se le denominará GE, concretamente al final de la pág. 76:

“Las características técnicas funcionales son los elementos que conforman las invenciones, descritos en términos de su uso o su función. No definen la invención, pero explican la relación que hay entre sus diversas características estructurales. Por ejemplo: aparato que tiene, además un “elemento para medir la presión”.

Tal y como indica la GE, las características técnicas funcionales son los elementos que conforman las invenciones, descritos en términos de su uso o su función. Señala la GE a continuación que “*No definen la invención*”, y por ello los Examinadores con frecuencia las “ignoran” a la hora de analizar la novedad o actividad inventiva de una reivindicación. Sin embargo, no estamos de acuerdo con que las características técnicas funcionales no definan la invención, y lo chocante es que, en contradicción con esta afirmación, el ejemplo de la GE de la página 77 dirigido a una composición farmacéutica, indica justo lo contrario: que las características técnicas funcionales son los elementos que conforman las invenciones, y SI definen la invención:

“1. Una composición farmacéutica estable que comprende un derivado de azetidina: N-{1[bis (4-clorofenil) metil] azetidin-3-il} N- (3,5-difluorofenil) metilsulfonamida, en un sistema que comprende un surfactante hidrófilo no iónico capaz de solubilizar el derivado de azetidina y capaz de causar la formación de un sistema coloidal y un segundo excipiente lipofílico estabilizante de la formulación.”

Dese cuenta el Examinador, por favor, que el surfactante hidrófilo no iónico, no se está definiendo de forma estructural mediante una fórmula química, sino de forma funcional, es decir, la composición farmacéutica que se reivindica comprende cualquier surfactante hidrófilo no iónico capaz de solubilizar el derivado de azetidina y capaz de causar la formación de un sistema coloidal, pero no está definiendo cualquier otro surfactante hidrófilo no iónico que no sea capaz de cumplir esas funciones. Por tanto, la característica técnica funcional DEFINE en este caso los surfactantes, y por tanto DEFINE y aporta CLARIDAD la invención.

Además, como se ha mostrado anteriormente, la GE al final de la página 76 menciona como ejemplo *“aparato que tiene además un “elemento para medir la presión”*. Este elemento funcional (al que llamaremos, por ejemplo, E) diferencia la invención, porque diferencia este aparato que tiene el elemento para medir la presión E, de otro aparato que no tenga dicho elemento. Es decir, si un documento D1 divulga un aparato que tiene los elementos A + B + C, y ahora se reivindica un aparato que tiene los elementos A + B + C + E, éste último es novedoso y se diferencia precisamente del documento D1 en este elemento funcional E. Por tanto, los elementos técnicos funcionales con todo el respeto **SI** definen la invención, son claros para el experto en la materia, y además, deben ser tenidos en cuenta. Este ejemplo es similar al mostrado en la GE en el apartado 3.1.1, segundo párrafo (pág. 161).

El Solicitante quiere añadir que, tal y como se muestra ampliamente en la descripción de la invención, los conjugados anticuerpo-fármaco, queda ampliamente demostrado que es el fármaco, concretamente el compuesto dimérico de PBD (pirrolobenzodiazepinas), el que es liberado al interior celular para ejercer su actividad terapéutica. Por el contrario, la unidad de ligando es un agente de direccionamiento que se une a un resto objetivo en el que el fármaco ejercerá su acción terapéutica, por lo tanto, tienen la única finalidad de direccionar al conjugado hacia el sitio en el que el compuesto dimérico de PBD tiene que ejercer su acción, pero antes de ejercer su acción en el interior celular, la unidad de ligando se escinde del fármaco y se libera el PBD a la célula para ejercer su acción. En este sentido, entre las diferentes moléculas que pueden direccionar al compuesto dimérico de PBD de formula (II) se encuentran los anticuerpos o un fragmento activo de estos, más concretamente, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos para un antígeno asociado a tumor, y más concretamente aún, los antígenos asociados a tumor descritos en la reivindicación 6.

Por lo tanto, la finalidad de la unidad de ligando de la presente invención es direccionar al fármaco al sitio diana donde tiene que ejercer su acción terapéutica. Ahora bien, y a diferencia de la opinión del Examinador, el Solicitante quiere hacer mención especial a que como unidad de ligando se puede utilizar cualquier molécula capaz de dirigir al fármaco a su sitio diana, sin tener que especificar concretamente una o un listado de moléculas concretas, y menos si estas moléculas se refieren a anticuerpos definirlos por su secuencia. Los conjugados de la presente invención pueden tener, por tanto, diferentes anticuerpos o fragmentos activos de éstos, o diferentes anticuerpos para antígenos asociados a tumores, sin tener que especificar cuáles concretamente son los que se utilizan, ya que el uso de unos u otros dependerá específicamente del sitio al que se quiera dirigir el fármaco de formula (II) para ejercer su función. Es más, cualquier anticuerpo que dirija al conjugado de la invención a un sitio de acción específico sería útil en la presente invención. De

hecho, el mecanismo de liberación del fármaco de fórmula (II) del anticuerpo en el interior celular siempre es el mismo, independientemente del anticuerpo que se utilice. Por lo tanto, un experto en la materia entendería a la luz de la descripción de la invención que cualquier anticuerpo sería útil combinado con el fármaco de fórmula (II) de la invención.

Más concretamente, en las páginas 17 a 46 de la descripción de la invención se describen en detalle y en función de sus características técnicas, multitud de anticuerpos específicos que pueden ser utilizados en el conjugado de la presente invención. Es más, basándose en la información descrita en el Ejemplo 5 de la presente solicitud de patente, donde se describe cómo preparar los conjugados de la invención uniéndoles diferentes opciones de anticuerpos, un experto en la materia sería capaz de preparar dichos conjugados y unir cualquier anticuerpo que decidiese en función de la opción terapéutica que quisiese llevar a cabo. En los Ejemplos 6 a 8 se demuestra además la actividad terapéutica in vitro e in vivo de los conjugados de la invención. Por consiguiente, un experto en la materia a la luz de las reivindicaciones y de la descripción de la invención comprendería que pueden utilizarse diferentes anticuerpos en el conjugado de la presente invención y que el alcance de las reivindicaciones 4-6 es claro para un experto en la materia, sin tener que limitar la invención a las secuencias concretas de todos y cada uno de los anticuerpos ilustrados en la invención.

Además de todo lo anterior, y enlazando con el último párrafo, el Solicitante desea hacer notar al Examinador que una reivindicación no debería ser tan limitada (estrecha) como para privar al solicitante de una justa recompensa a cambio de divulgar su invención. Así se le deberá permitir al solicitante cubrir todas las modificaciones obvias, equivalentes a la invención, a las que cualquier tercero experto en la materia pudiera llegar sin realizar esfuerzo inventivo, como es el caso de la presente invención. La amplitud de un término que se utiliza en una reivindicación depende de lo que el estado de la técnica permita “generalizar” y no de la opinión, con todos nuestros respetos, subjetiva de un Examinador. La GE en el segundo párrafo de la página 86 dice textualmente (subrayados/negrita nuestros):

*“Las reivindicaciones son usualmente generalizaciones del contenido divulgado en la descripción. La generalización no puede ir más allá del alcance de ese contenido divulgado en la descripción. Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes, o modos específicos divulgados en la descripción. **Para determinar si la generalización es apropiada, el examinador debe basarse en el estado de la técnica**. Cuando la invención corresponde a un nuevo campo tecnológico, la generalización puede ser más amplia que cuando la invención está relacionada con un avance en una tecnología conocida.”*

Por favor note el Examinador que se dice claramente divulgado en la descripción. Al generalizar se le debe permitir al solicitante cubrir alternativas obvias para cualquier tercero que conozca el campo técnico, para darle al solicitante una protección justa y razonable, acorde a su esfuerzo inventivo y su contribución al estado de la técnica al divulgar su invención. Esto es, el Examinador no debería, con todo el respecto, olvidar el sentido mismo de las patentes: en patentes una reivindicación no debería ser tan limitada (estrecha) como para privar al solicitante de una justa recompensa de protección de su invención, a cambio de divulgarla. Así se le deberá permitir al solicitante cubrir todas las modificaciones obvias, equivalentes a la invención, sino resulta evidente que cualquier tercera persona podría fácilmente sustituir un elemento de la reivindicación por otro equivalente, reproducir la invención, y así abusar con total impunidad del esfuerzo inventor del solicitante sin infringir la patente. Es decir, el sentido de la patente es conferirle al solicitante una protección justa y acorde a lo inventado, proporcional, a cambio de divulgar su invención para que la técnica avance a partir de lo logrado por él. Se trata con todo el respeto de otorgar una protección razonable acorde a lo divulgado que impida que terceros puedan posteriormente infringir fácilmente la patente introduciendo diferencias insustanciales, por haberse concedido demasiado e injustamente limitada la patente.

Además, dice la GE a continuación (de nuevo son nuestros el subrayado/negrita):

*“Para reivindicaciones generalizadas en **términos genéricos**, el examinador debe examinar si está **soportada en la descripción**. Cuando la reivindicación incluye una generalización muy amplia y el efecto técnico es difícil de determinar, el examinador puede considerar que el alcance va más allá que el contenido divulgado en la descripción.*

Si el examinador encuentra que uno o más términos específicos u opciones incluidos en los términos genéricos no resuelven el problema técnico con la solución propuesta ni logra los mismos efectos técnicos, entonces el examinador debe concluir que no está soportada por la descripción. El examinador en este caso debe invitar al solicitante a modificar la reivindicación restringiéndola.”

Es decir, **1)** el Examinador debe evaluar si los términos tienen soporte (o sustento) en la descripción, y **2)** el Examinador para objetar la falta de sustento DEBE encontrar que alguna opción incluida en el término genérico **NO RESUELVE** el problema enfrentado. Esto significa que para exigir que un término se limite (además de porque lo exija la situación del estado de la técnica, además de porque NO hubiera soporte en la descripción) el Examinador debería localizar una realización particular, esto es un ejemplo, que no resuelva la invención.

Dicho todo lo anterior, volvemos al caso que nos ocupa aplicando la GE:

- 1) No existe ningún documento en el estado de la técnica que obligue al solicitante a limitar a las secuencias de todos los anticuerpos conocidos que pueden utilizarse en la presente invención.
- 2) Los anticuerpos están soportados en la descripción donde se divulgan con todo detalle (ver págs. 17-46 y Ejemplos 5 a 8)
- 3) No existe ningún motivo real, fundamentado, en la solicitud para que el Examinador obligue al solicitante a limitar a anticuerpos concretos indicando su secuencia, pues ningún dato de la solicitud hace pensar que no sea posible poner en práctica la invención y así resolver el problema al que se enfrenta la invención cuando se utiliza cualquier anticuerpo, sin tener que limitar a las secuencias específicas de los anticuerpos.

Así, por todos los argumentos expuestos anteriormente, el Solicitante respetuosamente considera que las reivindicaciones 4 a 6 presentan claridad.

- El Examinador considera que la reivindicación 7 no es clara, porque reclama porque reclama una modificación con cisteína en el anticuerpo o fragmento de anticuerpo, sin embargo, no se especifica que anticuerpo tiene esta modificación ni la posición a nivel de secuencia.

Respetuosamente, el Solicitante discrepa con la objeción, por parte del Examinador, de dichas expresiones por los siguientes motivos:

Tal y como se describe en la pág. 81 línea 35 y pág. 82 líneas 1 a 13:

“Los aminoácidos de cisteína se pueden manipular en sitios reactivos en un anticuerpo y que no forman enlaces disulfuro entre cadenas o intermoleculares (Junutula et al., 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Dornan et al (2009) Blood 114(13):2721-2729; documentos US 7521541; US 7723485; WO2009/052249). Los tioles de cisteína manipulados pueden reaccionar con reactivos enlazadores o los reactivos de fármaco-enlazador de la presente invención que tienen grupos electrófilos reactivos con tiol tales como maleimida o alfa-haloamidas para formar ADC con anticuerpos manipulados por cisteína y las porciones de fármacos de PBD. De esta manera, la localización de la porción de fármaco se puede diseñar, controlar y conocer. La carga de fármaco se puede controlar, ya que los grupos tiol de cisteína manipulados normalmente reaccionan con reactivos enlazadores reactivos con tiol o reactivos de fármaco-enlazador con alto rendimiento. La manipulación de un anticuerpo IgG para introducir un aminoácido de cisteína mediante sustitución en un único sitio en la cadena pesada o ligera da dos nuevas cisteínas en el anticuerpo

simétrico. Una carga de fármaco próxima a 2 se puede lograr con casi homogeneidad del producto de conjugación ADC.”

Por lo tanto, a la luz de la descripción de la invención, un experto en la materia es capaz de entender que cualquier anticuerpo es capaz de sufrir una modificación por cisteína y, cómo y dónde dicha modificación se tiene que llevar a cabo. Es más, en la descripción se dice concretamente que “La manipulación de un anticuerpo IgG para introducir un aminoácido de cisteína mediante sustitución en un único sitio en la cadena pesada o ligera da dos nuevas cisteínas en el anticuerpo simétrico”. Por lo tanto, cualquier experto en la materia es capaz de modificar el anticuerpo introduciendo una cisteína en un único sitio en la cadena pesada o ligera, dando lugar a dos nuevas cisteínas en el anticuerpo modificado.

De la misma manera que se ha mencionado anteriormente, las reivindicaciones deben entenderse a la luz de la descripción de la invención, y deben ser generalizaciones del contenido divulgado en la descripción. Toda la argumentación esgrimida para la indicar la claridad de las reivindicaciones 4 a 6, aplica mutatis mutandis a la presente reivindicación 7.

Teniendo en cuenta la argumentación indicada en el presente escrito, la reivindicación 7 presenta claridad a la luz de la descripción de la invención.

5. Descripción:

- Se aporta una descripción modificada en la que además de incorporar el nuevo título sugerido por el Examinador (ver pág. 1 de la nueva descripción modificada), se han corregido los errores detectados para el conjugado de fórmula I, concretamente para la opción b) de las posiciones R^{10} y R^{11} de D^L , la una unidad de enlazador del fármaco de fórmula II (ver pág. 6 líneas 7 y 19), así como para el compuesto de fórmula III, concretamente para la opción b) de las posiciones R^{10} y R^{11} (ver pág. 7 línea 14).
- Adicionalmente, dichas modificaciones se han llevado a cabo también en el resumen de la invención que acompaña a la descripción modificada (ver pág. 130 líneas 7 y 19).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, la Solicitante respetuosamente considera que no se añade materia a la nueva descripción modificada.

6. Examen de patentabilidad:

6.1. Nivel Inventivo:

El Examinador objeta las nuevas reivindicaciones independientes 1 y 12 (antiguas reivindicaciones 1 y 16, respectivamente) porque considera que carece de actividad inventiva a la vista de D1 (US 20110256157) en combinación con D2 (US 7557099).

D1 divulga conjugados que comprenden compuestos pirrolobenzodiazepina (PBD) enlazados a través de la posición N10 a un agente de unión celular (Pág. 2, párr. [0014]), para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer (Pág. 52, párr. [1010]), este documento también divulga el diseño experimental de los compuestos intermedios necesarios para la obtención de los conjugados finales (Pág. 75, párr. [1087]-pág. 92, párr. [1288]), la conjugación a los anticuerpos junto con su proporción fármaco-anticuerpo (Págs. 92 y 93, tabla 1), ensayos de proliferación celular in vitro (Pág. 93 y 94, figs. 2 y 3), ensayo de inhibición de crecimiento tumoral (Pág. 94, párrs. [1323-1326]).

D2 divulga el método para sintetizar compuestos de fórmula IIIb, en donde la unión del puente de pirrolobenzodiazepinas (PBD) es un grupo alquilo de C3 a C12, el cual puede estar interrumpido por heteroátomos como O (Col. 4, lins. 4-42, cols. 45 y 46, ej. 13)

El Examinador considera a D1 como la técnica anterior más cercana, identificando la diferencia entre la reivindicación 1 y D1 en la unión PBD del conjugado. Según el Examinador, no se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir una unión PBD del conjugado con una longitud de 3 átomos de carbono, porque no se evidencian pruebas técnicas que demuestren su efecto.

Por tanto, el problema técnico objetivo que debe resolver la invención sería como modificar el conjugado de PBD conocido del documento D1 con el fin de obtener un conjugado de PBD alternativo.

El Examinador ha afirmado que el experto en la materia presentado con la divulgación de D1 y que enfrenta este problema, utilizaría la enseñanza de D2, que se refiere a la síntesis de compuestos PBD unidos mediante cadenas de diferente longitud, entre estos tres átomos de carbono (Cols. 45 y 46, ej. 13), y estaría motivado a incluir una unión PBD con una longitud de 3 átomos de carbono en el conjugado de PBD divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1.

La Solicitante, respetuosamente difiere de la opinión del Examinador por las siguientes razones:

El Examinador considera que no se ha demostrado ningún efecto técnico inesperado o sorprendente al incluir una unión PBD con una longitud de 3 átomos de carbono para obtener los conjugados de la reivindicación 1.

En primer lugar, la Solicitante ha seleccionado dos compuestos similares, pero que difieren en la longitud de los átomos de carbono que presenta la unión PBD con el conjugado, para comparar la actividad citotóxica de cada uno de ellos. Por un lado, ha seleccionado el compuesto comparativo 1 que tiene un puente de 5 átomos de carbono (como los conjugados descritos en D1), y por otro lado, ha seleccionado el compuesto 23 de la presente invención que tiene un puente de 3 átomos de carbono. En el Anexo I se muestran los resultados datos comparativos obtenidos para ambos compuestos. Brevemente, el valor EC50 del compuesto comparativo 1 de D1 (5 átomos de carbono) es 0,0006377, mientras que el valor EC50 del compuesto 23 de la presente invención (3 átomos de carbono) es 0,009554. Estos resultados evidencian que el compuesto de D1 (5 átomos de carbono) es unas 15 veces más citotóxico que el compuesto 23 de la presente invención (3 átomos de carbono). Es más, en grupo de Gregson et al (Gregson J. et al. J. Med. Chem 2004, 47:1161-1174) (mostrado en el Anexo II), enseña que el compuesto 4b (con un puente de pentileno – C5) es significativamente más citotóxico que el compuesto 4a (con un puente de propileno – C3), resultado que no se refleja al comparar el otro par de dímeros PBD 3a y 3c (que no tienen doble enlace C2-exo). Por ejemplo, en las células K562, 4b es 43 veces más citotóxico que 4a (Tabla 1). Gregson et al, indican además que: "El aumento de la citotoxicidad del compuesto 4b en comparación con el compuesto 4a en líneas celulares individuales va desde un factor de ~30 para UACC-257 (líneas celulares de melanoma) a > 3000 veces para IGROV1 (líneas celulares de carcinoma de ovario)". Por lo tanto, y a priori, parece que el estado de la técnica existente en el momento de la presentación de la presente invención (D1 y Gregson et al), en ningún momento incitaba a un experto en la materia a cambiar el puente de unión de 5 átomos de carbono (pentileno) de los conjugados descritos en D1 o por los ensayos mostrados en Gregson, por un puente de unión de tres átomos de carbono (propileno), tal y como se hace en la presente invención, más cuando los efectos demostrados por el puente de cinco átomos de carbono en cuanto a citotoxicidad eran muy superiores a los mostrados por un puente de tres átomos de carbono. Por lo tanto, un experto en la materia, no se vería incitado en ningún momento a cambiar el puente de cinco átomos de carbono de D1 por el puente de 3 átomos de carbono de la invención.

En cambio, tal y como se ha demostrado en la presente invención, los conjugados de la invención con un puente de unión de 3 átomos de carbono presentan una mayor actividad citotóxica en comparación con conjugados con un puente de pentileno, contrariamente a lo que cabría esperar a partir de la información descrita en D1 o incluso en el Anexo II (Gregson et al.). En este sentido, ninguno de los documentos del estado de la técnica citados por el Examinador (D1 y/o D2), enseñan, sugieren o incitan a que los conjugados de PBD con puente de propileno de la presente invención son preferidos, o de hecho comparables, en actividad a sus análogos con un puente de pentileno. En la propia descripción de la invención (vér pág. 5 líneas 34-35 y pág. 6 líneas 1-4) se indica que los conjugados de la invención presentan una actividad mucho más alta de la esperada a la vista del estado de la técnica citado, y dicha actividad es al menos comparable con la de

otros conjugados, mostrando además una buena tolerabilidad en estudios de toxicidad y siendo por tanto unos candidatos clínicos prometedores.

Teniendo en cuenta esto, la cuestión a responder no es si la persona versada en la materia podría haber llegado a la invención adaptando o modificando el estado de la técnica más próximo, sino si lo habría hecho porque dicho estado de la técnica le hubiera inducido a ello, con la esperanza de resolver el problema técnico objetivo, o al menos de conseguir cierta mejora o ventaja. Por lo tanto, se debe resaltar la importancia de buscar indicadores en el estado de la técnica más cercano (D1) que apunten en la dirección de la invención, es decir, determinar si la persona medianamente versada en la materia habría llegado a proporcionar un conjugado alternativo a los descritos en D1 que mostrara una actividad comparable a los descritos en dicho documento D1.

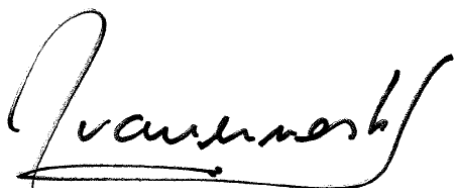
En nuestra opinión, y en contra de la opinión del Examinador, no existe ninguna indicación en el documento D1, y menos en el documento D2, que hubiera sugerido o inducido a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico mencionado anteriormente, a incluir una unión PBD con una longitud de 3 átomos de carbono para obtener conjugados de PBD objeto de la reivindicación 1.

Por lo tanto, tal y como se ha expuesto a lo largo del presente documento, el Solicitante somete respetuosamente que el objeto de reivindicación 1 no es obvio en vista del estado de la técnica citado.

De la misma manera y por las mismas razones que se han expuesto anteriormente, el solicitante considera que las reivindicaciones 2 a 15 en la manera que dependen directa o indirectamente de la reivindicación 1, son a su vez inventivas en vista del estado de la técnica citado.

En vista de todo lo anterior, ruego a usted estudiar nuevamente la solicitud con base en las modificaciones realizadas y proceder de conformidad.

Cordialmente,



Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

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