

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2018/0008667

Solicitud de patente de invención titulada: “CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO BASADOS EN ERIBULINA”

Solicitante: EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

Nuestra Ref.: P2018/000141

RESPUESTA AL OFICIO No. 200539 NOTIFICADO EL 30 DE ABRIL DE 2020

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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado como Modificaciones Voluntarias el 28 de febrero de 2019. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 5 a 7, 10 a 13, 17 a 19, 28 a 30, 32, 33, 35, 36, 40, 41, 43 a 53 y 59 a 65;
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 3, 4, 13, 26, 27, 29, 30 y 35, que encuentran soporte en las páginas 3, 4, 5, 108, 109 del Capítulo Descriptivo y en las antiguas Reivindicaciones 20, 36, 49 y 51;
- en la nueva Reivindicación 1 se define estructuralmente el conjugado de anticuerpo-fármaco, particularmente, se especifica que el anticuerpo (Ab) es un anticuerpo de internalización anti-receptor alfa de folato o un fragmento de unión a antígeno de internalización del mismo, se definen las secuencias de sus seis CDRs, y se especifica que el enlazador (L) comprende un grupo de unión de anticuerpo, una

- unidad espaciadora y una unidad escindible, lo cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 41 y en la página 3, párrafos [0009] y [0012];
- las nuevas Reivindicaciones 5, 6 y 7 encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 3, 4, y 8, y se reemplaza “*el enlazador escindible*” por “*la unidad escindible*”. Así mismo en las nuevas Reivindicaciones 17, 18, 21 y 23 encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 24, 25, 31 y 37 y se reemplaza “*resto escindible*” por “*unidad escindible*”. Lo anterior encuentra soporte en la página 3, párrafo [0009] del Capítulo Descriptivo;
 - la nueva Reivindicación 9, que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 11, se elimina la expresión “*o enlazador escindible*”;
 - las nuevas Reivindicaciones 16 y 24 encuentran soporte en la antiguas Reivindicaciones 23 y 38 y se limita el resto de péptido escindible a Val-Cit;
 - se modifica la redacción de la nueva Reivindicación 21, que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 31 para definir que la unidad escindible del enlazador se une a la eribulina directamente o a través de una unidad espaciadora adicional, que encuentra soporte en la página 112 del Capítulo Descriptivo;
 - la nueva Reivindicación 22 encuentra soporte en la antigua Reivindicación 34, y se define la unidad espaciadora adicional, que encuentra soporte en la página 113 del Capítulo Descriptivo;
 - la nueva Reivindicación 31 encuentra soporte en la antigua Reivindicación 54, y se elimina la expresión “*entre aproximadamente*”;
 - la nueva Reivindicación 35, que encuentra soporte en la antigua Reivindicación 58, ahora está dirigida a un método, en donde la muestra se selecciona de un grupo general de biopsias. Así mismo, las modalidades particulares de los tipos de muestra, se reclaman en la nueva Reivindicación 36;
 - se ajusta la numeración y dependencias de acuerdo con los anteriores cambios.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la Solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada anteriormente.

2. a. El Despacho sugiere modificar el título de la solicitud de forma que no haga referencia a materia no patentable.

b- Siguiendo las sugerencias del Despacho para la modificación del título, y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO BASADOS EN ERIBULINA”

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones sobre la claridad del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es clara ya que reclama un conjugado de anticuerpo-fármaco caracterizado por un anticuerpo y un enlazador escindible, para los cuales no se definen sus propiedades estructurales como las secuencias de aminoácidos de los CDR, ni el nombre IUPAC del enlazador;
- las Reivindicaciones 4 a 7 carecen de claridad porque caracterizan al enlazador mediante características funcionales y no estructurales;
- las Reivindicaciones 13 y 54 no son claras porque contienen las expresiones “*al menos*” y “*aproximadamente*”, los cuales son imprecisos y no permiten identificar el alcance de la solicitud;
- las Reivindicaciones 32 y 33 no son claras, porque caracterizan el anticuerpo-fármaco por resultados a alcanzar;
- la Reivindicación 59 no es clara porque corresponde a una reivindicación independiente, pero no describe los componentes reclamados no se describen correctamente;
- las Reivindicaciones 40 a 42, 49 a 51 y 64 a 65 no son concisas, porque reclaman un conjugado de fármaco anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anti-receptor de folato alfa caracterizado por los CDRs SEQ ID NOs: 2 a 4, 7 a 9, 13 a 15 y 16 a 18 y las regiones variables de SEQ ID NOs: 23 y 24. El Despacho recomienda unificar dichas reivindicaciones;
- las Reivindicaciones 43 a 45 y 52 no son concisas, porque reclaman un conjugado de fármaco anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anti-receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) caracterizado por los CDRs SEQ ID NOs: 71 a 76 y 191 a 196 y las regiones variables de SEQ ID NOs: 27 y 28. El Despacho recomienda unificar dichas reivindicaciones;
- las Reivindicaciones 46 a 48 y 53 no son concisas, porque reclaman un conjugado de fármaco anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anti-antimesotelina caracterizado por los CDRs SEQ ID NOs: 65 a 70 y 185-190 y las regiones

variables de SEQ ID NOs: 25 y 26. El Despacho sugiere unificar dichas reivindicaciones;

- la Reivindicación 64 no es clara, porque reclaman un “*p promedio se determina mediante cromatografía de interacción hidrofóbica-cromatografía líquida de alto rendimiento (HIC-HPLC)*”, que corresponde a un aspecto metodológico propio de la invención por lo cual el Despacho sugiere eliminar esta frase.

b- i) En respuesta a las anteriores objeciones, en primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial. Particularmente, se eliminaron las 5 a 7, 10 a 13, 17 a 19, 28 a 30, 32, 33, 35, 36, 40, 41, 43 a 53 y 59 a 65. Así mismo, se eliminó la expresión “*entre aproximadamente*” de la Reivindicación 21 (antigua Reivindicación 54), por lo cual considero superadas las objeciones acerca de la claridad y concisión de dichas reivindicaciones.

ii) En segundo lugar, respecto a la objeción sobre la Reivindicación 1, me permito señalar que con el ánimo de facilitar el trámite y siguiendo las amables sugerencias del Despacho, la Reivindicación 1 se ha modificado para especificar que el anticuerpo (Ab) es un anticuerpo anti-receptor alfa de folato internalizante o un fragmento de unión a antígeno definido mediante las secuencias de sus seis CDRs a través de los sistemas de numeración de Kabat e IMGT. Además, se estableció que el enlazador (L) comprende un grupo de unión de anticuerpos, una unidad espaciadora y una unidad escindible, mientras que el fármaco conjugado se define estructuralmente por su nombre común (eribulina) que está asociado con un nombre IUPAC y su estructura en el Capítulo Descriptivo (p.122). Por lo tanto, la Reivindicación 1 ahora define estructuralmente todos los componentes del conjugado reclamado, es decir el anticuerpo, el enlazador y el fármaco, de tal manera que considero superada la objeción al respecto.

iii) Ahora bien, me permito señalar que la Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 4) se encuentra dirigida a la unidad escindible definida a través de sus características estructurales, es decir que comprende un resto de péptido escindible. Adicionalmente, me permito señalar que esta reivindicación depende directamente de la Reivindicación 1 y, en consecuencia, el conjugado de anticuerpo-fármaco allí reclamado está apropiadamente definido por las características estructurales incluidas en la Reivindicación 1, es decir, las secuencias de los seis CDR de las cadenas pesadas y ligeras y enlazador escindible. Así, como sería claro para cualquier persona medianamente

versada en la materia, conjugado de anticuerpo-fármaco en la reivindicación objetada no es diferente del conjugado de anticuerpo-fármaco reclamado en la Reivindicación 1, el cual ya se encuentra completamente definido mediante sus características estructurales esenciales, por lo cual, la definición funcional del unidad escindible corresponden a una modalidad que limita aún más la estructura del conjugado de anticuerpo-fármaco reclamado, y no impide que una persona medianamente versada en la materia comprenda de manera inequívoca el alcance y los límites de la materia reclamada.

iv) Respecto a la objeción sobre la Reivindicación 30 (antigua Reivindicación 42), me permito señalar que esta reclama un conjugado fármaco anticuerpo en donde p es 3 o 4, correspondiente a una modalidad particular de la Fórmula (I) del conjugado fármaco anticuerpo definido en la Reivindicación 1. En este sentido, me permito señalar que esta reivindicación ahora es dependiente únicamente de las Reivindicaciones 28 o 29, las cuales describen las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera y los dominios constantes de inmunoglobulina humana del anticuerpo de la Reivindicación 1, es decir, la Reivindicación 30 describe una modalidad preferida del conjugado fármaco-anticuerpo de la Reivindicación 1, y no impide que una persona medianamente versada en la materia comprenda de manera inequívoca el alcance y los límites de la materia reclamada.

v) Por lo anterior, considero que las objeciones elevadas por el Despacho en su primer examen de fondo con respecto a la claridad del Capítulo Reivindicatorio quedan superadas, en tanto este cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486, así como aquello dispuesto por el MAP y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia no sólo entender de forma clara el alcance de la materia reclamada en dichas reivindicaciones, sino también reproducirla a partir de la información contenida en dicho Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos del campo técnico.

4. a- El Despacho establece que la solicitud carece de unidad de invención *a posteriori*, porque reclama más de un grupo inventivo, en donde el concepto común es un conjugado de anticuerpo, un enlazante y un fármaco citotóxico se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2013/130093 (D1). Por lo tanto, el Despacho afirma que el Capítulo Reivindicatorio comprende tres grupos inventivos, a saber:

- **Grupo inventivo 1:** (Reivindicaciones 1 a 39 y 54 a 63 (parcialmente), 40 a 42, 49 a 51 y 64, 65 (totalmente)). Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-receptor de folato alfa;
- **Grupo inventivo 2:** (Reivindicaciones 1 a 39 y 54 a 63 (parcialmente), 43 a 45 y 52 (totalmente)). Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2);
- **Grupo inventivo 3:** (Reivindicaciones 1 a 39 y 54 a 63 (parcialmente), 46 a 48 y 53 (totalmente)). Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-mesotelina.

El Despacho sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes. Así mismo el Despacho señala que el solicitante también puede solicitar una o más divisionales.

b- En Respuesta a las objeciones del Despacho, nuevamente me permito señalar las limitaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, en donde se eliminaron las Reivindicaciones 43 a 48, 52 y 53, con lo cual se ha limitado al grupo 1 identificado por el Despacho, el cual se refiere a un único concepto inventivo que corresponde a un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I), en el que el anticuerpo (Ab) es un anticuerpo **anti-receptor alfa internalizante** o un fragmento de unión a antígeno que tiene las seis secuencias de CDR específicas del anticuerpo **designado como MORAb-003**.

De este modo, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto comprende un solo concepto inventivo como lo requiere el Artículo 25 de la Decisión 486. Por lo tanto, considero respetuosamente que la objeción respecto a la unidad de invención planteada por el Despacho ha sido superada.

5. a- El Despacho afirma que la Reivindicación 1 carece de novedad a la luz de D1. Particularmente el Despacho afirma que D1 divulga un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I), Ab-(L-D)p, en donde Ab es un anticuerpo dirigido hacia un receptor celular y antígenos asociados a tumor (Pág. 29, lins19-21 de D1), D es un fármaco

anti-tubulina como eribulina (Pág. 29, lin. 3, pág. 21, lns. 37-45 de D1); y L es un enlazador que une Ab a D.

Adicionalmente, el Despacho afirma que D1 menciona que el enlazador tiene un sitio reactivo el cual contiene un grupo electrofílico que es reactivo a la cisteína presente en el anticuerpo, los cuales corresponden a grupos maleimida y haloacetamida (Pág. 44, lns. 1-5 de D1), el grupo reactivo del agente enlazador o el intermediario del fármaco enlazador contienen el grupo funcional reactivo tiol, los ejemplos incluyen ésteres de succinimida (Pág. 44, lns. 10-15 de D1), el enlazador puede comprender residuos de aminoácidos que unen el anticuerpo y el fármaco, los residuos de aminoácidos pueden formar dipeptidos, tripeptidos, tetrapeptidos, los cuales incluyen aminoácidos naturales y no naturales como por ejemplo citrulina (Pág. 44, lns. 24-29 de D1), las unidades de residuos de aminoácidos pueden ser diseñadas y optimizadas para un rompimiento enzimático, la unidad valina-citrulina puede ser catalizada por catepsina B, C y D (Pág. 44, lns. 30-32, pág. 45, lns. 1-2 de D1), las unidades de los enlazadores pueden ser del tipo auto-inmolutivos y contener para-aminobencilcarbamoilo (pAB), otros ejemplos incluyen orto o para aminobencilacetoilo (Pág. 45, lns. 3-4, 10-11).

Finalmente, el Despacho señala que D1 indica las fórmulas de diferentes enlazadores val-cit, MC-val-cit, MC-val-cit-pAB (Pág. 46, lns. 1-5 de D1) y otras fórmulas que contienen un enlace con un átomo de azufre enlazado al anticuerpo (Pág. 46, lns. 5-10, pág. 47, lns. 1-5 de D1), el enlazador puede ser sustituido con grupos que modulan la solubilidad o reactividad como el grupo sulfonato (SO_3^-) (Pág. 47, lns. 20-25 de D1), el conjugado fármaco enlazador incluye algunos agentes bis-maleimida como BM(PEG)2 y BM(PEG)3 (Pág. 48, lns. 3-8 de D1), una composición farmacéuticamente aceptable que contenga el agente quimioterapéutico anti-tubulina (Pág. 60, lns. 19-23) y un método para monitorear un paciente con un desorden hiperproliferativo el cual comprende proporcionar una muestra biológica del paciente y ponerla en contacto con el conjugado de anticuerpo-fármaco (Págs. 80 y 81, reivs. 4 y 5 de D1).

El Despacho concluye que las Reivindicaciones dependientes 2 a 39, 54 a 63 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

b- i) En respuesta a la objeción del Despacho, llamo respetuosamente su atención sobre las modificaciones realizadas a la nueva Reivindicación 1, que ahora reclama un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):

Ab-(L-D)_p (I)

en donde Ab es un anticuerpo de internalización anti-receptor alfa de folato o fragmento de unión al antígeno de internalización del mismo que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de **ID DE SEC NO: 2 (HCDR1), ID DE SEC NO: 3 (HCDR2) e ID DE SEC NO: 4 (HCDR3)**; y tres regiones determinantes de complementariedad de cadenas ligeras (LCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de **ID DE SEC NO: 7 (LCDR1), SEQ ID NO: 8 (LCDR2) e ID DE SEC NO: 9 (LCDR3)**, según lo definido por el sistema de numeración de Kabat ; o tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de ID DE SEC NO: 13 (HCDR1), ID DE SEC NO: 14 (HCDR2) e ID DE SEC NO: 15 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadenas ligeras (LCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de ID DE SEC NO: 16 (LCDR1), ID DE SEC NO: 17 (LCDR2) e ID DE SEC NO: 18 (LCDR3), según lo definido por el sistema de numeración IMGT;

D es eribulina;

L es un enlazador escindible que comprende un grupo de unión a anticuerpo, una unidad espaciadora, y una unidad escindible; y

p es un entero entre 1 y 8.

ii) En este sentido, me permito resaltar que D1 difiere de la materia aquí reclamada, dado que D1 no divulga un conjugado fármaco-anticuerpo que comprenda el mismo anticuerpo anti-receptor alfa de folato definido por las secuencias de los CDRs de las cadenas pesadas y ligeras descritas en la Reivindicación 1 de la presente invención, es decir SEC NO: 2 (HCDR1), ID DE SEC NO: 3 (HCDR2) e ID DE SEC NO: 4 (HCDR3) y ID DE SEC NO: 7 (LCDR1), SEQ ID NO: 8 (LCDR2) e ID DE SEC NO: 9 (LCDR3), donde el fármaco es eribulina, el enlazador comprende un grupo de unión a anticuerpo, una unidad espaciadora, y una unidad escindible y p es un número entero entre 1 y 8. Por el contrario, aunque D1 se refiere a conjugados de fármaco-anticuerpo, describe únicamente que los anticuerpos que pueden ser útiles, son anticuerpos contra receptores de superficie celular y antígenos asociados a tumores (TAA), sin embargo, no solo no divulga las secuencias de los CDRs reclamados en la presente invención, si no que no divulga ninguna secuencia para los anticuerpos.

Así entonces, para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la

invención, incluyendo todas sus características esenciales.¹ Además, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, los anticuerpos de los conjugados reclamados en la Reivindicación 1 no están divulgados ni sugeridos en D1, por lo que la presente invención es sin duda novedosa frente al arte previo citado.

6. El Despacho afirma que las Reivindicaciones 40 a 65 carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y la patente US2016/0015827 (D2).

El Despacho considera que D1 es el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 40 porque divulga conjugados fármaco anticuerpo de fórmula general Ab-(L-D)p, con actividad anticancerígena, en donde el anticuerpo Ab se encuentra unido mediante un enlace covalente al enlazador L y el agente quimioterapéutico anti-tubulina D puede ser eribulina, para utilizar en el tratamiento a pacientes con desordenes proliferativos.

El Despacho afirma que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 40 y el conjugado de anticuerpo-fármaco de D1 consiste en que el anticuerpo es un anticuerpo anti-receptor de folato alfa, sin embargo, señala que no existe un efecto técnico asociado al incluir un anticuerpo anti-receptor de folato alfa, porque las Reivindicaciones 1 a 39 describen un sin número de enlazadores para el conjugado fármaco-anticuerpo, para los cuales no se observa su efecto técnico en el Capítulo Descriptivo. Por lo tanto, el Despacho considera que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: *“¿Cómo modificar el conjugado de anticuerpo-fármaco conocido en el documento D1 con el fin de obtener un conjugado de anticuerpo-fármaco alternativo?”*

Sin embargo, el Despacho señala que incluir un anticuerpo anti-receptor de folato alfa para obtener el conjugado fármaco-anticuerpo, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a compuestos que comprenden un fármaco, un anticuerpo anti-receptor de folato alfa (FRA) y un enlazador que contiene un unidad acil, un espaciador que provee distancia entre el fármaco y el anticuerpo anti-FRA, un enlazador péptidico que se puede cortar bajo condiciones adecuadas, un enlazador hidrofílico auto-inmunitivos y un segundo espaciador

¹ Comunidad Andina de Naciones. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de los países de la Comunidad Andina. Sección 9.4

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

auto-inmolutivos (Pág. 1, párrs. [0008-0011] de D2), en donde las secuencias variables son las SEQ ID NOs. 8 y 9 (Pág. 10, párr. [0057], pág. 24 de D2).

En consecuencia, el Despacho considera que la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un anticuerpo anti-receptor de folato alfa del documento D2 en el conjugado de anticuerpo-fármaco del documento D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 40, por lo cual la considera obvia. Además el Despacho afirma que las secuencias variables del anticuerpo antireceptor de folato alfa SEQ ID NOs: 8 y 9 tienen un 100% de identidad con las ID de SEC NO: 23 y 24 de la invención.

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, me permito nuevamente resaltar que la materia reclamada se ha limitado a un conjugado de fármaco-anticuerpo, en donde el anticuerpo es un anticuerpo de Fórmula (I): $Ab-(L-D)_p$, en donde Ab es un anticuerpo de internalización anti-receptor alfa de folato o fragmento de unión al antígeno de internalización del mismo que comprende las HCDRs de ID DE SEC NO: 2, 3 y 4; y las de ID DE SEC NO: 7, 8 y 9; D es eribulina; L es un enlazador escindible que comprende un grupo de unión a anticuerpo, una unidad espaciadora, y una unidad escindible; y p es un entero entre 1 y 8.

ii) Ahora bien, teniendo en cuenta el alcance de la nueva Reivindicación 1, que fue limitada de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 40 a 65, me permito señalar que el actual Capítulo Reivindicatorio está dirigido a un conjugado de fármaco y anticuerpo que requiere un enlazador escindible particular para unir un agente citotóxico particular a un anticuerpo particular. Como se describe en la Reivindicación 1, el enlazador escindible debe **comprender un grupo de unión de anticuerpo, una unidad espaciadora y una unidad escindible**, y unir eribulina a un anticuerpo anti-receptor alfa de internalización particular o fragmento de unión a antígeno que tiene las seis secuencias CDR específicas de MORAb-003.

Por el contrario, D1 describe anticuerpos y conjugados alternativos que se unen a dianas antigénicas completamente diferentes (por ejemplo, BMPR1B, E16, STEAP1, etc.) y carecen de las características estructurales requeridas en la actual Reivindicación 1 y sus dependientes. Además, los conjugados en D1 tampoco logran la gama completa de propiedades sorprendentemente mejoradas de los conjugados de la presente invención, derivados de sus características estructurales. De hecho, D1 no enseña ni sugiere ningún conjugado específico de anticuerpo-fármaco que se dirija al receptor de folato alfa, y mucho menos a los conjugados de anticuerpo-fármaco concretos enumerados en las

reivindicaciones que se unen al receptor de folato alfa y proporcionan ventajas funcionales únicas en el tratamiento del cáncer, porque dichas ventajas se derivan del uso de los conjugados específicos de la presente invención.

De hecho, al contrario de la opinión del Despacho, los conjugados de anticuerpo-fármaco reivindicados exhiben de manera sorprendentemente propiedades superiores en todo el espectro de funciones deseables para un conjugado terapéutico de anticuerpo-fármaco. Estas propiedades incluyen, por ejemplo, niveles efectivos de carga de fármaco, bajos niveles de agregación, potente citotoxicidad in vitro contra células que expresan el objetivo, bajos niveles de muerte celular fuera del objetivo, especificidad antigénica retenida, altos niveles de muerte de células co-cultivadas con células diana (párrafos [00298] y [00299]; Tabla 17; y Figura 6A); y estabilidad en condiciones de almacenamiento. o cuando está en circulación en el cuerpo (por ejemplo, estabilidad del suero como se demuestra en el párrafo [00300] y la Tabla 18), y tienen una actividad anticancerígena in vivo eficaz.

Como se demuestra en los párrafos [00108] a [00110] y [00191] del Capítulo Descriptivo, al hacer y evaluar diferentes combinaciones de restos de anticuerpo, enlazador y fármaco, se demostró que los beneficios funcionales sorprendentemente mejorados obtenidos usando los conjugados de anticuerpo-fármaco reivindicados se derivan de la combinación particular de secuencias de anticuerpos, enlazador y fármaco enumerados en las reivindicaciones. Particularmente el uso de un ADC que comprende un enlazador Mal-(PEG)2-Val-Cit-pAB que une eribulina con MORAb-003 presenta una proporción fármaco: anticuerpo mayor y más deseable (es decir, una proporción de aproximadamente 3-4) con respecto a un ADC, p. ej., que comprende un enlazador unido al anticuerpo mediante un resto alternativo (p. ej., un resto de succinimida). Así mismo, el uso de este enlazador que une eribulina con MORAb-003 presenta una proporción fármaco-anticuerpo mayor y más deseable y/o niveles de agregación más bajos con respecto a un ADC, p. ej., que comprende una unidad espaciadora más larga (p. ej., (PEG)) o que comprende una unidad de aminoácido alternativa (p. ej., Ala-Ala-Asn) o resto escindible alternativo (p. ej., un disulfuro o sulfonamida escindible).

Además, los conjugados fármaco anticuerpo exhiben otras propiedades sorprendentes y beneficiosas, como una carga favorable de fármaco y bajos niveles de agregación, como se demuestra, por ejemplo, en los párrafos [00288], [00301] y [00410]; y las Tablas 15 y 47 del Capítulo Descriptivo, mediante los valores de la distribución de la proporción de fármaco a anticuerpo (DAR) y porcentajes de agregación. Así mismo, lograron inducir citotoxicidad in vitro potente y específica utilizando células SJSA-1 y líneas celulares de

tumores que expresan FR de origen ovárico (CaOV3 y OVCAR3) y carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NC-H2110) adicionales, comparado con otros conjugados que demostraron baja o nula especificidad, como se ilustra en los párrafos [00293], [00294], [00296], [00303], [00337], [00417] [00419] y [00421] y en las Tablas 16 , 42, 48 y 49; y la Figura 17.

Como se describe en los párrafos [00302] y [00415]; y en la Tabla 47 los conjugados de la invención demostraron especificidad antigénica retenida. De hecho al evaluarse mediante un ensayo de competencia, en donde se coincidieron las titulaciones de MORAb-003-VCP-eribulina (concentración inicial de 100 nM) con 2 μ M de MORAb-003 sin conjugar, el MORAb-003 sin conjugar proporcionó un cambio de 2-log en potencia sobre las células IGROV1, similar a los resultados obtenidos con IMGN853, el ADC de receptor de folato alfa anti-humano-maitansina de Immunogen actualmente en ensayos clínicos de fase II, sobre células KB.

Adicionalmente los conjugados de la invención no sólo demuestran propiedades biofísicas y biológicas favorables *in vitro*, si no que poseen actividad anticancerosa *in vivo* eficaz. El párrafo [00338] describe los resultados de experimentos en ratones con tumor H2110, a los cuales se les administró vía intravenosa vehículo o MORAb-202 a 1, 2,5 y 5 mg/kg. Se observó regresión tumoral significativa después de una dosis única de MORAb-202 a 5 mg/kg, como se ilustra en la Figura 18 y Tabla 43. Utilizando este modelo de xenoinjerto con expresión alta de receptor de folato alfa y administraciones de dosis únicas, se demostró que la ventana terapéutica para MORAb-202 era 1 mg/kg para el retraso del crecimiento tumoral (con enfermedad estable) y 2,5 mg/kg para la regresión tumoral. En este estudio, MORAb-202 en una dosis de 2,5 mg/kg produjo una respuesta parcial y MORAb-202 en una dosis de 5 mg/kg produjo una respuesta completa. De manera similar se evaluó el efecto de los conjugados en modelo murino de PDx de NSCLC [00339]. Una dosis única de MORAb-202 (5 mg/kg) provocó regresión tumoral significativa en este modelo, en contraste con una dosis única de anticuerpo MORAb-003 sin conjugar (5 mg/kg), que no demostró actividad antitumoral significativa (figura 19A). De hecho, cinco de los seis ratones totales tratados con MORAb-202 se consideraron libres de tumor en el día 32 del estudio (tabla 44) y cuatro permanecieron libres de tumor hasta el día 74 (finalización del estudio). Además, no se observó pérdida de peso corporal significativa en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control tratado con vehículo, lo que indica ausencia de toxicidad durante el tratamiento.

También se evaluó la actividad de los conjugados en ratones con tumor de PDx de cáncer endometrial subcutáneo por vía intravenosa con PBS, eribulina a 3,2 mg/kg o 0,1 mg/kg o MORAb-202 a 5 mg/kg. Aunque se observó actividad antitumoral significativa después del tratamiento con MORAb-202 (5 mg/kg) y la dosis de MTD de eribulina (3,2 mg/kg) en ambos modelos de animales (y no se observó actividad antitumoral significativa después del tratamiento con eribulina a 0,1 mg/kg) (Figuras 20A y 20C), los tumores con regresión en los ratones tratados con eribulina a 3,2 mg/kg comenzaron a crecer nuevamente durante el estudio, mientras que no se detectó crecimiento nuevo del tumor significativo en los ratones tratados con MORAb-202. Además, el tratamiento con eribulina también afectó transitoriamente el peso corporal en la primera semana después del tratamiento (figuras 20B y 20D), mientras en los animales tratados 5 con MORAb-202 no se observó pérdida de peso corporal.

Por todo lo anterior, resulta evidente que los conjugados fármaco-anticuerpo de la presente invención demuestran efectos técnicos sorprendentes y beneficiosos, derivados de sus características estructurales, los cuales resultaron superiores a otras combinaciones de conjugados no reivindicados. Como muestran los datos descritos en el Capítulo Descriptivo, incluso conjugados anticuerpo-fármaco que comprendían algunos pero no todos los componentes del conjugado anticuerpo-fármaco reivindicado no poseían las características funcionales mejoradas de los conjugados reivindicados. Por ejemplo, los conjugados que comprendían las mismas secuencias de anticuerpos y el mismo enlazador escindible pero que tenían un resto de fármaco diferente (p. Ej., Aziridino-maytanzina-P3) no mostraron la estabilidad de los conjugados particulares de la Reivindicación 1 (párrafo [00300]), de hecho, como se observa en la Tabla 18, anticuerpos similares como ER-001161319 mostraron una caída significativa de la potencia en suero después de 48 horas.

En contraste y de forma sorprendente, el conjugado anticuerpo-fármaco que comprenden las secuencias de anticuerpo específicas, enlazador y fármaco enumerados en las reivindicaciones, mostraron propiedades particularmente favorables en las numerosas categorías funcionales evaluadas en el Capítulo Descriptivo, los cuales fueron identificados **solo después de seleccionar muchas combinaciones diferentes de restos de anticuerpos, enlazadores y fármacos.** Por lo tanto, solo con los datos proporcionados en el Capítulo Descriptivo, la persona medianamente versada en la materia podría reconocer los sorprendentes beneficios de los conjugados de anticuerpo-fármaco reivindicados. Los conjugados particulares de la presente invención permiten al experto en la técnica extrapolar a otros conjugados dentro del alcance de las reivindicaciones para obtener

beneficios similares, mientras ninguno de estos beneficios mejorados, y no podrían haberse esperado a partir del arte previo.

Por su parte, D2 no proporciona la información necesaria y faltante en D1 para llegar a los conjugados de la presente invención. Si bien D2 enseña varios compuestos conjugados que comprenden un resto de anticuerpo dirigido a una diana, un fármaco y un enlazador, D2 no guía a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar preferentemente de múltiples listas, la combinación específica de componentes reivindicada en la solicitud actual en lugar de otras combinaciones alternativas. D2 tampoco divulga o sugiere las propiedades ventajosas adicionales de seleccionar los conjugados particulares reivindicados en el caso actual. Más bien, D2 enseña numerosas combinaciones de secuencias de anticuerpos, enlazadores y agentes activos sin motivar a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar específicamente las características de los conjugados de anticuerpo-fármaco particulares enumerados en la Reivindicación 1. Por tanto, la persona medianamente versada en la materia no tendría ninguna razón o motivación para obtener un conjugado con todos los componentes enumerados en la Reivindicación 1, sobre otros discutidos en D2.

De esta manera, resulta claro que D1 y D2 solos, ni en combinación enseñan o sugieren las características esenciales de la invención como se encuentran reivindicadas. Contrario a lo que concluye el Despacho, el arte previo citado no motiva a la persona medianamente versada en la materia a combinar de manera obvia y evidente los elementos que conforman los conjugados de fármaco-anticuerpo como en la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. Aún menos la persona medianamente versada en la materia esperaría obtener inequívocamente obtener las propiedades de estabilidad, especificidad, citotoxicidad y actividad anti-tumoral *in vivo* superiores de los conjugados de la invención, porque estas solo han podido ser dilucidadas a través de la experimentación con diversas combinaciones de conjugados entre agentes citotóxicos, anticuerpos y enlazadores a lo largo de este desarrollo. Así, los documentos citados por el Despacho no motivan a obtener los conjugados de fármaco-anticuerpo de la presente invención y mucho menos a predecir sus efectos resultantes.

En consecuencia, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando las composiciones tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), tal como ocurre en el presente caso, o cuando

presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³, que en este caso ocurren ambas. De manera similar, la Guía de la SIC establece que para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”⁴ (énfasis fuera del texto), en este caso y a partir de los argumentos expuestos a lo largo de este informe, es claro que no se puede llegar a la solución propuesta de forma inmediata y por el contrario requiere del ingenio, creatividad y experimentación exhaustiva por parte de los inventores para llegar a la misma. Por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención, por lo que la presente invención es inventiva.

iii) Adicionalmente, respetuosamente me permito agregar que no se puede desvirtuar el nivel inventivo de una invención por la posibilidad de desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. De hecho, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones **anticipadas** corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para esto, me permito citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “*...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...*(La SIC) **debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención**”⁵ (énfasis fuera del texto). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los conjugados de la presente

³ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014. Sección 10.8.1.

⁴ Ibídem. Sección 2.13.2

⁵ Comunidad Andina de Naciones. Op Cit

invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

iv) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera inequívocamente a desarrollar los conjugados aquí reclamados, esperando obtener conjugados que exhiben carga favorable del fármaco, baja agregación, alta potencia, estabilidad, inductores potentes de citotoxicidad en las células objetivo y con actividad antitumoral efectos particulares e inesperados derivados de las características estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

7. De otro lado, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Estados Unidos. Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

8. 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 examen de fondo adicional.