

Señora

Edna Marcela Ramirez 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. 7161 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 **MEDIMMUNE LIMITED** doy respuesta al Oficio No. 7161 de 2020, bajo los siguientes términos:

1. Examen de Patentabilidad

- Nivel Inventivos

La examinadora objeta el nivel inventivo de la reivindicación 1, a la luz de las enseñanzas de los documentos US2011/0256157 (en adelante D1) y US7557099 (en adelante D2) argumentando que:

“La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el conjugado de pirrolobenzodiazepina (PBD) divulgado en el documento D1 consiste en la longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillo de PBD.

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir una longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillo de PBD de tres átomos de carbono, porque las pruebas técnicas suministradas demuestran que los conjugados que contienen 5 átomos presentan mayor efecto citotóxico con una IC50 de 0.0006377 mg/mL (Anexo I) y también reducen el volumen del tumor (fig. 6).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado de PBD

conocido en el documento D1 con el fin de obtener un conjugado de PBD alternativo?

Sin embargo, el incluir la longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillo de PBD de tres átomos de carbono para obtener conjugados de PBD, ya está divulgado en el documento 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).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillo de PBD de tres átomos de carbono del documento D2 en el conjugado de PBD divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.”

Así mismo, la examinadora objeta el nivel inventivo de la reivindicación 12, a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 argumentando que:

“La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 12 y el compuesto de pirrolobenzodiazepina (PBD) divulgado en el documento D1 consiste en longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillo de PBD.

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir una longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillo de PBD de tres átomos de carbono, porque las pruebas técnicas suministradas demuestran que los conjugados que contienen 5 átomos presentan mayor efecto citotóxico con una IC50 de 0.0006377 mg/mL (Anexo I) y también reducen el volumen del tumor (fig. 6).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto de PBD conocido en el documento D1 con el fin de obtener un compuesto PBD alternativo?

Sin embargo, el incluir una longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillo de PBD de tres átomos de carbono para obtener compuestos de PBD, ya está divulgado en el documento 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).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una longitud de la cadena alquílica que separa los dos

anillo de PBD de tres átomos de carbono del documento D2 en el compuesto de PBD divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia.”

La Examinadora, tras tener en cuenta los argumentos presentados por el Solicitante el pasado 19 de mayo de 2020, bajo el número NC2018/0008340, respecto al examen de nivel inventivo, continúa considerando que las reivindicaciones 1 a 15 carecen de actividad inventiva a la luz de la información descrita en los documentos D1, el artículo Gregson *et al* (aportado por el propio solicitante) y el documento D2.

Concretamente la Examinadora considera que los argumentos presentados por el Solicitante respecto a la información contenida en el documento D1 y en el artículo Gregson *et al.*, refuerzan la objeción relacionada con el efecto técnico, esto es, el estado de la técnica previo demuestra que los compuestos que contienen una longitud del enlazador del dímero PBD de cinco átomos de carbono presentan un nivel de citotoxicidad mayor con respecto a los compuestos que contienen una longitud del enlazador del dímero PBD de tres átomos de carbono. Este efecto no se logra contraargumentar con las pruebas técnicas contenidas en la descripción de la solicitud actual. Adicionalmente, el Examinador hace hincapié en que el Solicitante realiza un análisis en donde no contempla el documento D2, el cual menciona dímeros de PBD de diferente longitud de átomos de carbono, por lo que, según la Examinadora, un experto en la materia sí podría incluir dímeros de PBD de otra longitud como de tres átomos en los conjugados divulgados en el documento D1 y de esta forma llegar a los conjugados reclamados en la solicitud.

Adicionalmente, la Examinadora en la presente acción oficial considera que no existe evidencia en la descripción de que, las pruebas técnicas permitan corroborar una mayor actividad citotóxica en los conjugados reclamados. Por el contrario, el Anexo I presentado por el Solicitante refuerza la idea de que los conjugados divulgados en el documento D1 son mejores. Así, la Examinadora solicita al Solicitante presentar pruebas técnicas que demuestren el efecto técnico de los conjugados reclamados respecto a los conjugados existentes en el documento D1.

El Solicitante, respetuosamente difiere de la opinión de la Examinadora, y procede a llevar a cabo el análisis del nivel inventivo aplicando el método problema solución de la forma más rigurosa de la que somos capaces y conforme a lo establecido en la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD, de la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL, DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES de Enero 2014 (en adelante la GE).

Sirva de recordatorio para facilitar la lectura del presente escrito, y a modo de resumen la siguiente Tabla donde se enumeran las 6 etapas del método problema solución (ver 2.13.5.1 GL):

Etapas del método problema – solución:
1. Identificar el estado de la técnica más cercano a la invención
2. Determinar la diferencia entre la invención reivindicada y el estado de la técnica más cercano.
3. Definir <u>el efecto técnico</u> causado por la diferencia y directamente atribuible a ella.
4. ¿Cuál es el <u>problema técnico objetivo</u> ? El problema técnico objetivo se formulará así: ¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?
5. Verificar que <u>el problema técnico objetivo se resuelve en la solicitud</u>
6. <u>Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.</u>

Es importante destacar en primer lugar que la GE señala expresamente que a la hora de determinar el nivel inventivo la Examinadora de patentes debe ubicarse en la posición de una persona versada en la materia técnica que corresponde con la solicitud de patente y determinará si para esa persona, la invención presentada es obvia o se deriva de manera evidente del estado de la técnica, y en segundo lugar que, literalmente, la GE señala que (nuestro el subrayado):

Si la invención tiene nivel inventivo, significa que tiene una ó más características que implican un avance técnico, comparado con el conocimiento existente.

No hay duda como expondremos más abajo, y a la vista de los ensayos comparativos (Anexo I) aportados por el solicitante durante la tramitación, que el **conjugado de fórmula (I)** reivindicado **presenta una actividad citotóxica mucho mayor de la esperada** lo cual no era posible de predecir, a la luz del estado de la técnica citado, y bastante similar a la citotoxicidad de los compuestos descritos en D1, **además de una alta tolerabilidad**, y ello, no puede negarse, da lugar a un efecto sorprendente sin duda y constituye un avance técnico.

En primer lugar, el Solicitante desea señalar los puntos clave que considera imprescindibles a tener en cuenta para el análisis del nivel inventivo de las reivindicaciones incluidas en la presente invención, teniendo en cuenta el estado de la técnica mencionado por la Examinadora, así como el documento Gregson et al., proporcionado por el propio Solicitante.

- Uno de los puntos más importantes es que el documento Gregson et al., divulga y enseña que el compuesto denominado 4b, que presenta un puente de pentileno, es significativamente más citotóxico que el compuesto 4a, que presenta un puente de propileno.
- Los datos mostrados en el Anexo I muestran la existencia de un efecto técnico sorprendente e inesperado para los compuestos de la presente invención, siendo estos compuestos más activos de lo que originalmente, y a la luz del estado de la técnica (Gregson et al.) se esperaba de ellos, respecto, y en comparación, con compuestos que tienen un puente de pentileno (D1). Así, el efecto técnico asociado a la presencia de un puente de propileno en los compuestos de la invención, respecto de un puente de pentileno, para los compuestos descritos en D1, es que los conjugados de PBD con puente de propileno (invención) muestran una actividad mayor de la esperada, a la luz de la información descrita en el estado de la técnica (Gregson et al.). Por lo tanto, el problema técnico objetivo que hay que resolver a la luz del efecto técnico demostrado por la diferencia entre la presente invención y el estado de la técnica más cercano es: "cómo proporcionar dímeros de PBD con una actividad mucho mejor de la esperada".
- A la luz de la información del estado de la técnica citado (D1, Gregson et al., y D4), la persona medianamente versada en la materia, no tendría ningún incentivo para considerar el cambio del puente de pentileno en los conjugados de D1, a un puente de propileno, para la obtención de los conjugados de la presente invención que presentan una actividad mucho mayor de la esperada a la luz del estado de la técnica mencionado (D1, Gregson et al., y D4). De hecho, y más adelante el Solicitante incidirá en ello, el documento D2 no dirige a la persona medianamente versada en la materia a llevar a cabo dicho cambio, sino todo lo contrario, dicho documento D2 dirige a dicha persona versada en la materia a utilizar un puente con una mayor longitud de átomos de carbono, específicamente, D2 dirige a la persona medianamente versada en la materia a usar un puente de 7 a 12 átomos de carbono.
- Además, tal y como se ha mencionado previamente, los conjugados de la invención, además de presentar una actividad mayor de la originalmente esperada a la luz del estado de la técnica (Gregson et al.), dichos conjugados presentan una buena tolerabilidad en los estudios de toxicidad y, por lo tanto, son candidatos clínicos prometedores, lo que no podía predecirse a partir del estado de la técnica citado.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente mencionado, procedemos a continuación a detallar las diferencias y ventajas técnicas sorprendentes e inesperadas de los conjugados reivindicados frente al estado de la técnica citado, D1, Gregson et al., y D2.

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]).

D1, por todo lo mencionado anteriormente, se considera el estado de la técnica más cercano a los conjugados de la presente invención.

La diferencia entre los conjugados de la presente invención y los conjugados de D1 radica en la longitud del enlazador del dímero PBD, siendo ésta de 3 átomos de carbono (propileno) para el caso de los compuestos de la presente invención, y de 5 átomos de carbono (pentileno) para el caso de los compuestos descritos en D1.

La Examinadora considera que esta modificación es obvia en vista de la información descrita en el documento **D2**. Más concretamente, la Examinadora considera que no hay ningún efecto técnico asociado a esta diferencia porque los ensayos experimentales (Anexo I) muestran que los PBD con una cadena de 5 átomos de carbono tienen una mejor actividad que los compuestos reivindicados que tienen una cadena de 3 átomos de carbono. Teniendo en cuenta dicha afirmación, la Examinadora ha identificado el problema técnico objetivo de la siguiente manera: "cómo modificar el conjugado PBD de D1 con el fin de obtener un conjugado de PBD alternativo".

En este punto, el Solicitante discrepa respetuosamente de la opinión de la Examinadora respecto a la no existencia de efecto técnico asociado a la diferencia entre la invención y D1, así como al problema técnico objetivo planteado, por los siguientes motivos:

En primer lugar, la Examinadora indica que no hay ningún efecto técnico asociado a la diferencia entre la presente invención y D1 (3 átomos de carbono vs 5 átomos de carbono), ya que en el Anexo I se muestra que los PBD con una cadena de 5 átomos de carbono tienen una mejor actividad que los compuestos reivindicados que tienen una cadena de 3 átomos de carbono.

Para demostrar el efecto técnico que presentan los conjugados de la presente invención respecto de los conjugados descritos en D1, y poder, en consecuencia, plantear el problema técnico objetivo que resuelve la presente invención, es necesario previamente hacer hincapié en la información que una persona medianamente versada en la materia conocía en la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente, y que la propia Examinadora ha

ignorado en el momento de formular el problema técnico objetivo indicado en la presente acción oficial.

Tal y como indica la Examinadora en la propia acción oficial, el Solicitante ha presentado el documento Gregson *et al.*, que debe ser considerado un documento pertinente y cercano a la presente invención. Tal y como se mencionaba en la respuesta a la anterior acción oficial, Gregson et al., enseña, por ejemplo, que en las células K562, el compuesto 4b (con un puente de pentileno) es por encima de 43 veces más citotóxico que el compuesto 4a (con un puente de propileno, al igual que los compuestos de la presente invención) (ver Tabla 1). Gregson et al., también afirma lo siguiente:

"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 la línea celular UACC-257 (melanoma) a >3000 veces para la línea celular IGROV1 (ovario)".

El solicitante desea incidir nuevamente en que la persona medianamente versada en la materia en la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente, y a la vista de la información divulgada en el documento D1 (considerado el más cercano a la presente invención), y en el documento Gregson et al., habría entendido que sería preferible utilizar una longitud del enlazador del dímero PBD de cinco átomos de carbono, ya que dicha longitud mejora la actividad de los compuestos de manera significativa, tal y como se describe en dichos documentos del estado de la técnica. Tal y como se hizo referencia en la respuesta anterior, particularmente, Gregson et al., enseña que el compuesto 4b (con un puente de pentileno) es significativamente más citotóxico que el compuesto 4a (con un puente de propileno), pero dicho resultado no se refleja de igual manera cuando se compara el otro par de dímeros PBD denominados 3a y 3c (que no tienen doble enlace C2-exo).

Por lo tanto, a la luz de la información descrita en Gregson *et al.*, una persona medianamente versada en la materia esperaría que la diferencia de actividad entre un compuesto con un puente de pentileno frente a un compuesto con un puente de propileno, fuera de al menos un factor de ~30 a >3000 veces mejor, tal y como se evidencia en Gregson *et al.* En cambio, y sorprendentemente, los ensayos comparativos en cuanto a actividad citotóxica entre el compuesto comparativo 1 que tiene un puente de 5 átomos de carbono (pentileno), como los conjugados descritos en D1, y el compuesto 23 de la presente solicitud de patente que tiene un puente de 3 átomos de carbono (propileno) mostrados en el Anexo I proporcionado por el Solicitante junto con la respuesta a la anterior acción oficial, ponen de manifiesto que el valor de EC50 del compuesto comparativo 1 (5 átomos de carbono) es 0,0006377, y el valor de EC50 del compuesto 23 (3 átomos de carbono) es 0,009554. Los valores de EC50 muestran que el compuesto comparativo 1 es solo 15 veces más citotóxico que el compuesto 23 de la presente invención, siendo este resultado totalmente inesperado a la luz de la información descrita en el documento Gregson et al., del estado de la técnica. Tal y como se ha mencionado anteriormente, una persona medianamente versada en la materia esperaría que la actividad del compuesto

comparativo 1 (puente de 5 átomos de carbono) tuviera una actividad de al menos 30 veces mejor que un compuesto con un puente de 3 átomos de carbono (p.e. el compuesto 23 de la presente invención) (Datos mostrados en Gregson et al.), pero en cambio, los ensayos comparativos mostrados en el Anexo 1 evidencian que el compuesto comparativo 1 sólo presenta una actividad 15 veces mayor (la mitad de lo esperado, ya que la información conocida en el estado de la técnica indica que debería presentar al menos una actividad aproximada de 30 a >3000 veces mejor) que el compuesto 23 de la presente invención.

Por lo tanto, la diferencia entre los conjugados de la presente invención y los conjugados de D1, respecto a la presencia de un puente de 3 átomos de carbono vs un puente de 5 átomos de carbono; proporciona a los conjugados de la presente invención el **efecto técnico** de presentar una **actividad mejor de la esperada a la luz del estado de la técnica conocido en la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente**.

Por lo tanto, el siguiente paso es determinar el **problema técnico objetivo** a resolver por la presente invención. En este sentido, la GE (ver pág. 133) indican claramente que (el subrayado y negrita es propio del Solicitante):

*"La definición del problema técnico objetivo se basa en hechos objetivos concretos del estado de la técnica y en los resultados logrados por la invención. La expresión "problema técnico objetivo" deberá interpretarse en sentido amplio; **no implica** necesariamente que la solución constituya una **mejora técnica** en relación con el estado de la técnica; dado que puede ocurrir que el problema consista simplemente en buscar una **solución** de reemplazo a un dispositivo o a un procedimiento conocido que produzca **efectos** idénticos o **similares**".*

Así, teniendo en cuenta como se define el problema técnico objetivo en las GE, donde se menciona explícitamente que no es necesario que la solución constituya una mejora técnica respecto al estado de la técnica, sino que puede ser una solución de reemplazo que dé lugar a efectos similares, el **problema técnico objetivo de la presente invención** debería ser planteado de la siguiente manera:

"cómo modificar o adaptar los dímeros PBD de D1 para obtener dímeros PBD con una actividad mejor de la esperada a la luz del estado de la técnica".

Dicho problema técnico objetivo ha sido resuelto sorprendentemente por los conjugados de la presente invención, ya que como se ha señalado anteriormente, en el **Anexo I se demuestra** que el **compuesto con un puente de propileno** (3 átomos de carbono) **presenta una actividad citotóxica mucho mayor de la esperada a la luz del estado de la técnica más cercano (D1 y Gregson et al.)**, ya que el compuesto con un puente de pentileno (5 átomos de carbono) es sólo 15 veces mejor que el compuesto con 3 átomos de carbono, cuando lo esperado a la luz de los datos mostrados en Gregson et al., es que dicho compuesto con un puente de 5 átomos de carbono debería ser al menos de 30 a >3000 veces más citotóxico que el compuesto con un puente de 3 átomos de carbono. Por

lo tanto, la sustitución de un puente de pentileno por un puente de propileno para obtener conjugados PBD que presentan una actividad citotóxica mucho mejor de la a priori esperada teniendo en cuenta la información existente en el estado de la técnica en el momento del desarrollo de la presente invención, implica un avance técnico y, por tanto, la presencia de actividad inventiva para los conjugados reivindicados en la presente solicitud de patente.

En la presente acción oficial, la Examinadora indica que, en el análisis de actividad inventiva presentado en respuesta a la anterior acción oficial, el Solicitante no tuvo en cuenta el documento **D2**, que se refiere a la síntesis de compuestos de PBD unidos por cadenas de diferentes longitudes de átomos de carbono y concretamente, dicho documento ya describe una cadena de 3 átomos de carbono (Cols. 45 y 46, ej. 13). Como conclusión, la Examinadora indica que:

“En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD de tres átomos de carbono del documento D2 en el conjugado de PBD divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.”

Concretamente, la Examinadora señala un ejemplo concreto del documento D2 (Ejemplo 13) en el que existe la posibilidad de que $n=3$ y el compuesto tengan un puente de propilo unido en la posición C8. Sin embargo, este Ejemplo 13, es uno de los muchos ejemplos descritos en D2 donde se muestran diferentes puentes con diferentes longitudes de átomos de carbono para la unión PBD. Como hemos mencionado anteriormente, la Examinadora sólo ha hecho referencia al Ejemplo 13 de D2, dónde $n=3$; sin embargo, en los Ejemplos 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22, se describen $n = 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11$ y 12 respectivamente. Es más, D2 también enseña dímeros PBD enlazados en la posición C7, mostrando muchos ejemplos de dichos compuestos, y también los Ejemplos 2 a 11 ejemplifican compuestos PBD donde n es 3 a 12. Por lo tanto, que el puente de 3 átomos de carbono enlazado entre las posiciones C8 es una opción más a elegir de entre las 20 opciones alternativas descritas en D2 y no existe ningún incentivo, ni pista en D2, que dirija a la persona medianamente versada en la materia a considerar el Ejemplo 13 como preferible frente al resto de ejemplos que se describen en dicho documento D2. Tampoco existe en D2 ninguna indicación, ni pista de como la longitud del puente de átomos de carbono puede afectar a la actividad y/o a la toxicidad de los compuestos descritos. Por lo tanto, contrariamente a la conclusión extraída por la Examinadora en la presente acción oficial, el Solicitante considera que a la luz de la información descrita en D1 y en Gregson *et al.*, en combinación con la información descrita en D2, la persona medianamente versada en la materia buscando solucionar el problema técnico objetivo planteado en la presente invención, no se vería motivada ni incitada a seleccionar específicamente un puente de 3 átomos de carbono.

Es más, el propio documento D2 aleja a la persona medianamente versada en la materia del uso de dicho puente de 3 átomos de carbono. Concretamente, D2 indica claramente

[final de la columna 26] que cuando los dímeros PBD se unen mediante un puente de átomos de carbono en la posición C8 (como en la presente invención) es preferible que dicho puente de átomos de carbono sea de una longitud de $n = 7$ a 12 y más preferentemente $n = 7$ a 11 y aún más preferiblemente $n = 7, 9$ u 11. Por lo tanto, D2 enseña a la persona medianamente versada en la materia que es mejor tener un grupo de dímeros más largo, preferiblemente que comprendan de 7 a 12 átomos de carbono, cuando se enlazan en la posición C8. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia, a la luz de la información descrita en D1, enfrentándose al problema técnico objetivo planteado, **en ningún momento se vería incitado a seleccionar un puente de 3 átomos de carbono para enlazar en la posición C8**, sino que conociendo la información descrita en D2 se vería incitado a seleccionar un puente de entre 7 a 12 átomos de carbono, tal y como se indica claramente en D2, para dímeros PBD que se unen mediante un puente de átomos de carbono en la posición C8.

Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, la evaluación de la actividad inventiva tiene que considerar las enseñanzas del estado de la técnica y lo que la persona medianamente versada en la materia habría considerado en la fecha de prioridad de la solicitud de patente. Así, la Examinadora debería ponerse en la situación real de una persona medianamente versada en la materia que estuviera enfrentado al problema técnico a resolver en el momento de la invención. Es fácil a posteriori, una vez conocida la solución, el combinar elementos del estado de la técnica y considerar que la invención no es inventiva. Sin embargo, las GL señalan que el Examinador debe huir de este planteamiento y colocarse de forma objetiva en la posición del inventor y responder a la pregunta de si, en el segundo documento existe una enseñanza que indicaría (de hecho, con expectativa razonable de solucionar el problema) y no que hubiera podido indicarle, cómo solucionar el problema. Es decir, si la persona versada en la materia, habría de hecho encontrado la enseñanza o sugerencia que le hubiera conducido a la solución en este segundo documento. Ya hemos comentado que, en nuestra opinión, nada hay en D2 que hubiera dirigido a un experto a la solución propuesta. En este sentido, la Examinadora en su análisis de actividad inventiva, no ha tenido en cuenta la divulgación completa llevada a cabo por el documento D2, sino que ha considerado exclusivamente que dicho documento divulga un puente de 3 átomos de carbono. En cambio, como se ha explicado anteriormente, cuando la persona medianamente versada en la materia se enfrenta a solucionar el problema técnico objetivo planteado por la presente solicitud, y se enfrenta al documento D2, se vería incitado y motivado a elegir un puente de una longitud de entre 7 a 12 átomos de carbono, ya que es la longitud preferida descrita en D2 para dímeros PBD que se unen mediante un puente de átomos de carbono en la posición C8 (al igual que en la presente invención). Incluso cuando dicha persona medianamente versada en la materia se enfrenta a solucionar el problema técnico objetivo planteado por la presente solicitud y se enfrenta al documento de Gregson *et al.*, dicha persona medianamente versada en la materia se vería incitado y motivado a seleccionar un puente de 5 átomos de carbono, ya que en dicho documento se indica que compuesto con un puente de pentileno frente a un compuesto con

un puente de propileno, es al menos de ~30 a >3000 veces mejor, pero en ningún caso, dicha persona versada en la materia, a la luz de la información que describe cualquiera de dichos documentos, se vería incitado a utilizar un puente de 3 átomos de carbono. Ninguno de dichos dos documentos se vería incitada o dirigida a elegir un puente de 3 átomos de carbono y esperar que dichos compuestos presentaran una actividad mejor de la esperada a la luz de la información descrita en el estado de la técnica, particularmente en Gregson *et al.*

En la presente acción oficial, tal y como se ha mencionado anteriormente, la Examinadora también indica que no hay evidencias en la descripción de la solicitud de patente de que los conjugados reivindicados muestren una actividad citotóxica mayor que los compuestos de D1, sino que, por el contrario, la Examinadora considera que los datos mostrados en el Anexo 1 refuerzan la idea de que los conjugados de D1 son mejores. La examinadora incluso sugiere la presentación de pruebas técnicas que demuestren el efecto técnico de los conjugados reclamados respecto a los conjugados existentes en el documento D1. En la presente acción oficial, la Examinadora también menciona expresamente que los argumentos expuestos por el Solicitante en relación con la información contenida en el documento D1 y en el artículo de Gregson *et al.*, refuerzan la objeción relativa al efecto técnico. Concretamente indica que tal y como ha afirmado el Solicitante, el estado de la técnica demuestra que los compuestos que contienen una longitud del enlazador del dímero PBD de cinco átomos de carbono presentan un nivel de citotoxicidad mayor respecto de los compuestos que contienen una longitud del enlazador del dímero PBD de tres átomos de carbono. Este efecto no se logra contraargumentar con las pruebas técnicas contenidas en la descripción de la solicitud actual.

En este sentido, el Solicitante desea señalar que no se discute en ningún momento, y de hecho está completamente de acuerdo con la opinión de la Examinadora respecto de que los compuestos con una cadena de 5 átomos de carbono exhiben una mayor actividad citotóxica que los compuestos que comprenden una cadena de 3 átomos de carbono. De hecho, como ha quedado claramente explicado a lo largo del presente documento, el efecto técnico evidenciado por dicha diferencia (3 átomos de carbono vs 5 átomos de carbono) no es tener una actividad citotóxica mayor que los compuestos de D1 (con 5 átomos de carbono), sino que el efecto técnico del puente de 3 átomos de carbono es dotar de una actividad citotóxica mucho mejor de la esperada a los compuestos que presentan dicho puente de 3 átomos de carbono, teniendo en cuenta la actividad citotóxica que se esperaría de los mismos en base a las enseñanzas descritas en el estado de la técnica existente en la fecha de prioridad de la presente invención, concretamente en base a los documentos de Gregson *et al.*, y el documento D2. Es más, los compuestos de la presente invención que comprenden un puente de 3 átomos de carbono, presentan además de una actividad citotóxica mucho mejor de la esperada a la luz del estado de la técnica citado, muy buena tolerabilidad, tal y como se demuestra en los estudios de toxicidad llevados a cabo y mostrados en los ejemplos incluidos en la solicitud de patente originalmente presentada.

Tal y como indican las GE, y se ha hecho hincapié a lo largo del presente escrito, no es necesario demostrar que un compuesto tiene una actividad mejor o mayor para que dicho compuesto presente nivel inventivo, sino que el efecto técnico mostrado por un compuesto puede ser un efecto técnico inesperado y/o sorprendente, a la vista de la información descrita en el estado de la técnica, sin tener que ser dicho efecto mayor o mejor. En el caso particular de los conjugados de la presente invención, ha quedado demostrado a lo largo del presente escrito que dichos conjugados son más activos de lo que cabría esperar a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica más cercano identificado por la Examinadora y el propio Solicitante (D2 y Gregson *et al.*, respectivamente). Por lo tanto, insistiendo nuevamente, la actividad inventiva se considera desde el punto de vista de lo que la persona medianamente versada en la materia habría esperado obtener con la información disponible en la fecha de prioridad de la invención. Así, basándose en el artículo de Gregson *et al.*, dicha persona versada en la materia esperaría que los compuestos con el puente de propileno (3 átomos de carbono) fueran significativamente peores de lo demostrado en el Anexo I, de hecho, tal y como indica Gregson *et al.*, deberían ser al menos de entre 30 a >3000 veces peores que los compuestos con un puente de pentileno (5 átomos de carbono). En cambio, tal y como se demuestra en los ensayos comparativos del Anexo I, los compuestos con un puente de pentileno, son sólo 15 veces mejores que los compuestos con un puente de propileno. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención muestran un efecto es inesperado y sorprendente en la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente, que no era esperable ni obvio para la persona medianamente versada en la materia a la luz de la información del estado de la técnica disponible en la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente.

La Examinadora, en su análisis de actividad inventiva, no ha considerado las diferencias de actividad esperadas a la luz del estado de la técnica, respecto a las demostradas en el Anexo I para los compuestos de la presente invención y los compuestos descritos en D1, sino que ha tenido en cuenta únicamente que los compuestos descritos en D1 son “mejores”, sin hacer referencia expresa a las mediciones de actividad específicas demostradas en el Anexo I, respecto de las esperadas según se describía en el estado de la técnica más cercano en la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente. La Examinadora también ha indicado en la acción oficial que la afirmación hecha por el Solicitante en relación a:

“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.”

no está sustentada con los ejemplos de la descripción.

El Solicitante, respetuosamente discrepa de la afirmación mencionada por la Examinadora, por los siguientes motivos:

En el Ejemplo 6 de la solicitud originalmente presentada se ejemplifica que los conjugados reivindicados son muy activos *in vivo* y esto se muestra en las Figuras 1 a 4. En el Ejemplo 5 se demuestra también que los conjugados de la invención son muy activos *in vitro*. Los datos adicionales presentados en la respuesta anterior (Anexo I) prueban que los conjugados de la presente invención tienen una **actividad mejor de la esperada**, en comparación con el compuesto de D1 (5 átomos de carbono).

La Examinadora ha solicitado que presentemos pruebas técnicas que demuestren el efecto técnico de los conjugados reivindicados con respecto a los conjugados del documento D1. Estos ensayos ya se han mostrado en el Anexo 1 que comprende datos directamente comparables entre uno de los conjugados de la invención (compuesto 23 con 3 átomos de carbono) frente a un compuesto con 5 átomos de carbono tal y como se describe en el documento más cercano a la presente invención, el documento D1. **El Anexo I demuestra el efecto técnico de los compuestos de la presente invención, evidenciando una actividad de éstos mejor que la esperada en vista de las enseñanzas del estado de la técnica** (Gregson et al y D2). Por lo tanto, los ensayos mostrados en el Anexo I apoyan directamente la afirmación antes mencionada incluida en la descripción de la presente solicitud de patente.

Además, la presente solicitud ha demostrado que los conjugados reivindicados han sido sorprendentemente bien tolerados en los estudios de toxicidad de diversas especies. Esto hace que los conjugados presenten altos índices terapéuticos y, por lo tanto, son candidatos clínicos prometedores. El Ejemplo 8 de la solicitud de patente originalmente presentada se demuestra este efecto que en ningún caso podría predecirse a partir del estado de la técnica citado, porque no hay estudios de toxicidad de los compuestos en dicho estado de la técnica.

Es importante señalar además que la toxicidad de los compuestos es difícil de predecir, y los datos mostrados en la presente solicitud de patente demuestran que los conjugados de la presente invención tienen altos índices terapéuticos, tanto en ratas, como en monos cynomolgus (*Macaca fascicularis*). Los macacos cynomolgus son un buen indicador de cómo funcionarían los compuestos en el cuerpo humano y, viendo los resultados obtenidos en dichos animales, se puede indicar que dichos compuestos son candidatos clínicos prometedores. Estos datos apoyan directamente la afirmación de la descripción: "(...) *mostrando además una buena tolerabilidad en estudios de toxicidad y siendo por tanto unos candidatos clínicos prometedores*".

Por lo tanto, y contrariamente a lo mencionado por la Examinadora en la presente acción oficial, el efecto técnico citado en la descripción (véase la página 5, líneas 34-35 y la página 6, líneas 1-4) está directamente respaldado por la descripción y demostrado por los datos adicionales proporcionados en el Anexo I.

Por lo tanto, tal y como se ha expuesto a lo largo del presente documento, el Solicitante cree firmemente que la presente invención no es obvia y, en consecuencia, presenta nivel inventivo a la vista del problema técnico objetivo a resolver (*cómo modificar o adaptar los dímeros PBD de D1 para obtener dímeros PBD con una actividad mejor de la esperada a la luz del estado de la técnica*), y las enseñanzas que proporciona el estado de la técnica más cercano (D1, Gregson *et al.*, y D2).

Por consiguiente, el solicitante considera que la presente invención cumple con el requisito de novedad, y de nivel inventivo y aplicación industrial, subsanando de esta forma las objeciones a la patentabilidad.

Por último, si bien el solicitante reconoce la independencia de la oficina de patentes, quisiera aprovechar esta oportunidad para comunicarle a la examinadora de manera respetuosa que la solicitud correspondiente en Europa EP 3413923B1, ha sido concedida con el mismo alcance del capítulo reivindicatorio.

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.