

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. 14257,

NOTIFICADO EL 20 DE NOVIEMBRE DE 2020

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, 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 voluntariamente el 24 de septiembre de 2020. Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se realizaron los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 30, 36 y 37;
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 5 y 8, que encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 27 y 36, respectivamente;
- las nuevas Reivindicaciones 6 y 7 comprenden la materia previamente reclamada en la Reivindicación 35;
- se introduce el término “*in vitro*” en las nuevas Reivindicaciones 9 a 11, que corresponden a las antiguas Reivindicaciones 38 a 40, respectivamente. Esta

modificación encuentra soporte en los párrafos [00226] a [00232] del Capítulo Descriptivo;

- las nuevas Reivindicaciones 1 a 4 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 31 a 34, respectivamente;
- se ajustan las dependencias de las reivindicaciones 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 eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 15 a 19 no son concisas, porque reclaman materia contenida en las Reivindicaciones 5, 6, 8 y 13. El Despacho recomienda eliminar o unificar estas reivindicaciones;
- la Reivindicación 23 no es clara, porque reclama una unidad escindible que se podría confundir con la unidad escindible previamente reclamada en las Reivindicaciones 7 y 8. El Despacho sugiere modificar la redacción como “*unidad escindible adicional*” para diferenciarla de la unidad anterior;
- las Reivindicaciones 31 a 34 no son concisas, ya que reclaman características previamente reclamadas en las Reivindicaciones 1, 26, 28, 29 y 30;
- la Reivindicación 36 no es concisa, porque reclama la composición farmacéutica previamente reclamada en la Reivindicación 35. El Despacho recomienda eliminar o unificar estas reivindicaciones;
- la Reivindicación 37 no es clara, ya que reclama un método definido por una única etapa;
- las Reivindicaciones 37 a 40 no son claras, porque mencionan un método para determinar si un paciente responderá al tratamiento con el conjugado de anticuerpo-fármaco, utilizando una muestra biológica de un paciente, sin embargo, no es claro a qué tipo de procedimiento corresponde el método. El Despacho recomienda especificar si este método hace referencia a un proceso *ex vivo* o *in vitro*, según la información contenida en el Capítulo Descriptivo.

b- En respuesta a estas objeciones, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial. Particularmente, y sólo con el objetivo de facilitar el trámite de la presente solicitud, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 30, 36 y 37, por lo que considero completamente superada cualquier objeción frente a las mismas.

Asimismo, y siguiendo las amables recomendaciones del Despacho, se incluyó el término “*in vitro*” en el preámbulo de las nuevas Reivindicaciones 9 a 11 (antiguas Reivindicaciones 38 a 40, respectivamente), de manera tal que una persona medianamente versada en la materia pueda comprender de forma clara e inequívoca que los métodos reclamados en dichas reivindicaciones se refieren a procedimientos realizados en laboratorio, y no a métodos de tratamiento. Por lo anterior, considero superada la objeción correspondiente.

Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada.

3. a- El Despacho afirma que las Reivindicaciones 1 y 31 carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos WO2013/130093 (D1) y US2016/0015827 (D2).

i) Con respecto a la Reivindicación 1, el Despacho señala que D2 es el arte previo más cercano, ya que divulga un conjugado que comprende un fármaco que inhibe la formación de tubulina, un anticuerpo anti-receptor de folato alfa (FRA) y un enlazador que contiene una unidad acil, un espaciador que provee distancia entre el fármaco y el anticuerpo anti-FRA, un enlazador péptidico que se puede escindir bajo condiciones adecuadas, un enlazador hidrofílico auto-inmolutivo y un segundo espaciador auto-inmolutivo. El Despacho agrega que D2 divulga las secuencias variables del anticuerpo antireceptor de folato alfa SEQ ID NOs: 8 y 9, las cuales tienen un 100% de identidad con las secuencias de ID DE SEC NO: 23 y 24 de la presente invención.

Asimismo, el Despacho señala que los resultados de los ensayos de D2 demuestran que las variantes de los conjugados del anticuerpo hLK26-Cys retienen su actividad de unión hacia el antígeno y actividad citotóxica en líneas celulares que expresan FRA; así como la eficacia *in vivo* en cáncer de ovario y pulmones del conjugado divulgado.

Según el Despacho, la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el conjugado de anticuerpo-fármaco divulgado en D2 consiste en que el fármaco utilizado es eribulina. No obstante, El Despacho afirma que no evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, ya que los ejemplos del Capítulo Descriptivo demuestran que el conjugado VCP-criptoficina, que contiene el mismo anticuerpo y enlazador escindible, también exhibe niveles altos de potencia (23 pM - 86 pM) en ensayos de citotoxicidad. Adicionalmente, el Despacho señala que los demás ejemplos del Capítulo Descriptivo comparan el efecto entre el anticuerpo conjugado y no conjugado, razón por la cual no fueron tenidos en cuenta para atribuir el efecto técnico.

Por lo tanto, el Despacho sostiene que el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención es: *¿Cómo modificar el conjugado de anticuerpo-fármaco conocido en D2 con el fin de obtener un conjugado de anticuerpo-fármaco alternativo?*

Sin embargo, de acuerdo con el Despacho, el incluir el fármaco eribulina y la estructura de la unidad escindible MC-valcit-pAB para erradicar completamente el tumor mediante una dosis única de 5 mg/kg, ya está divulgado en D1, que se refiere a 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 (Pág. 29, lns. 1-25) y el agente quimioterapéutico anti-tubulina D puede ser eribulina, para utilizar en el tratamiento a pacientes con desordenes proliferativos.

Por lo anterior, el Despacho indica que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el fármaco eribulina y la estructura de la unidad escindible MC-val-cit-pAB de D1 en el conjugado de anticuerpo-fármaco de D2, para así llegar de manera obvia y evidente a la materia reclamada en la Reivindicación 1.

Por último, el Despacho señala que las Reivindicaciones dependientes 2 a 32 y 35 a 40 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

ii) En relación con la Reivindicación 31, el Despacho señala que D2 es el arte previo más cercano a la materia allí reclamada, y cuya diferencia consiste en que el fármaco utilizado es eribulina y el enlazador contiene un resto de polietilenglicol.

El Despacho indica que el efecto técnico producto de esta diferencia es mayor potencia y especificidad del conjugado sobre líneas celulares de tumores que expresan FR de origen de ovario (CaOV3 y OVCAR3) y carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NC-H2110).

Por lo tanto, el Despacho afirma que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: *¿Cómo modificar el conjugado de anticuerpo-fármaco conocido en el documento D2 con el fin de incrementar la potencia y especificidad del ADC en líneas celulares de tumores?*

No obstante, de acuerdo con el Despacho, el incluir el fármaco eribulina y el enlazador MC-Val-Cit-pAB para incrementar la potencia y especificidad del ADC en líneas celulares de tumores, ya está divulgado en D1, que se refiere a 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 MC-val-cit-pAB y el agente quimioterapéutico anti-tubulina D puede ser eribulina.

Por lo anterior, el Despacho afirma que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el fármaco eribulina y el enlazador de tipo MC-Val-Cit-pAB de D1 en el conjugado de anticuerpo-fármaco de documento D2, para así llegar de manera obvia y evidente al objeto de la Reivindicación 31. El Despacho agrega que las Reivindicaciones dependientes 32 a 34 no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo conjugado de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 31, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

b- i) En respuesta a la objeción del Despacho, nuevamente llamo la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual se eliminó la Reivindicación 1. Asimismo, me permito señalar que la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 31) está dirigida a un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (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 cadena ligera (LCDRs) que comprenden las secuencias de aminoácidos de ID DE SEC NO:

7 (LCDR1), ID DE SEC 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 cadena ligera (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;

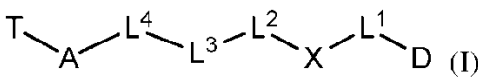
L es un enlazador escindible que comprende Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB; y

p es un entero entre 1 y 8.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)¹. La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el método “problema-solución”*” (énfasis fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré D2 como el documento más cercano a la materia reclamada en la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente, D2 divulga conjugados de fármaco-anticuerpo anti-receptor de folato alfa (anti-FRA) de Fórmula (I):



en donde D es un resto de fármaco; T es un resto de direccionamiento, que es un anticuerpo que se une a FRA; X es un enlazador auto-destructivo hidrófilo; L¹ es un enlace, un

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. 2014. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5.

segundo enlazador auto-destructivo, o un enlazador de auto-eliminación de ciclación; L^2 es un enlace o un segundo enlazador auto-destructivo; en donde si L^1 es un enlazador auto-destructivo o un enlazador de auto-eliminación de ciclación, L^2 es un enlace, y viceversa; L^3 es un enlazador peptídico; L^4 es un enlace o un espaciador; y A es una unidad acilo.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano

Ahora bien, aunque D2 enseña varios conjugados que comprenden un anticuerpo, un fármaco y un enlazador, dicho documento no identifica la eribulina como un fármaco particular para conjugar, ni mucho menos proporciona evidencia experimental que sugiera que el uso de eribulina proporcionaría algún beneficio sobre las numerosas posibles opciones de fármacos allí mencionados. Asimismo, y a diferencia de la presente invención, D2 no enseña un enlazador que comprenda Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB, ni mucho menos sugiere los efectos que dicho enlazador tendría sobre la efectividad de los conjugados allí divulgados. Así las cosas, D2 no proporciona información suficiente para que la persona medianamente versada en la materia seleccione específicamente los componentes de los conjugados reclamados en la nueva Reivindicación 1.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

De acuerdo con lo anterior, me permito señalar que las diferencias entre D2 y la presente invención generan un efecto técnico, el cual no se deriva de manera obvia de las enseñanzas del arte previo citado. Específicamente, la combinación novedosa del anticuerpo de internalización anti-FRA particular unido a eribulina con el enlazador reclamado permite obtener beneficios terapéuticos sorprendentemente mejorados para los conjugados reclamados, como son:

I. Carga favorable del fármaco

La carga de fármaco, referida en la solicitud como “DAR”, hace referencia a la proporción anticuerpo:fármaco en un conjugado particular, así como a la heterogeneidad de especies en el conjugado. Como lo demuestran los resultados de las Tablas 15 y 47 y la Figura 7A, los conjugados de eribulina de la presente invención presentaron valores de DAR favorables ($p \geq 3,5$) en el conjugado con respecto al anticuerpo MORAb-003 no conjugado.

II. Bajos niveles de agregación

Como se evidencia en las Tablas 15 y 47, los conjugados anticuerpo-fármaco reclamados en la Reivindicación 1 exhibieron valores de agregación menores al 5%, lo cual tienen un impacto significativo en la efectividad del conjugado en tratamientos contra el cáncer, ya que el nivel de agregación influye directamente en la biodisponibilidad del producto una vez es suministrado al paciente.

III. Citotoxicidad *in vitro* potente y específica

Los conjugados anticuerpo-fármaco de la presente invención presentaron no solamente niveles altos de toxicidad frente a células cancerosas que expresan FRA, sino también una alta especificidad en su actividad. Particularmente, como se muestra en la Tabla 42 y Figura 17, el conjugado MORAb-003-VCP-eribulina, también denominado **MORAb-202**, presentó una alta citotoxicidad frente a líneas celulares de carcinoma de ovario humano (IGROV I y OVCAR3) y carcinoma pulmonar de células no pequeñas humano (NCI-H2110) que tienen niveles altos de expresión de FRA; esto en contraste con una línea celular parental A431 transfectada de forma estable con mesotelina humana (A431-A3) y una línea celular de osteosarcoma humano (SJSA-1), que tienen bajos niveles de expresión de FRA. Estos resultados evidencian el potencial de los conjugados reclamados en tratamientos contra ciertos tipos de cáncer, así como su capacidad para afectar células que no expresan FRA, lo que incide directamente en su perfil de bioseguridad.

Tabla 42.

EC ₅₀ (nM)				
IGROV I (FRA+++)	OVCAR3 (FRA++)	NCI-H2110 (FRA++)	A431-A3 (FRA+/-)	SJSA-1 (FRA-)
0,01	0,16	0,74	23	>100

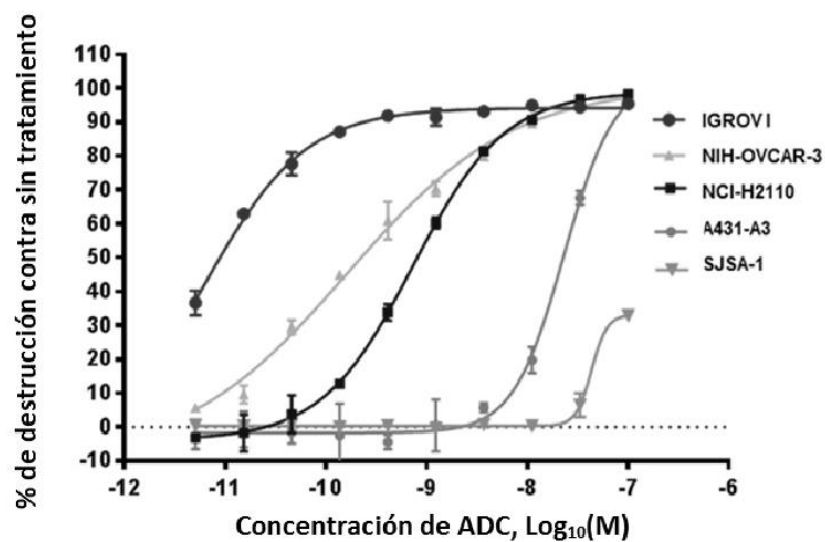


Figura 17.

IV. Retención de la especificidad de antígeno

Los ensayos de especificidad del Ejemplo 2 demuestran que el anticuerpo en los conjugados reclamados mantuvo la especificidad por su antígeno frente al anticuerpo sin conjugar. En particular, y tal como se muestra en la Figura 8, la incubación conjunta de MORAb-202 con MORAb-003 sin conjugar a 2 μ M el MORAb-003 sin conjugar proporcionó un cambio de 2-log en potencia sobre las células IGROV1.

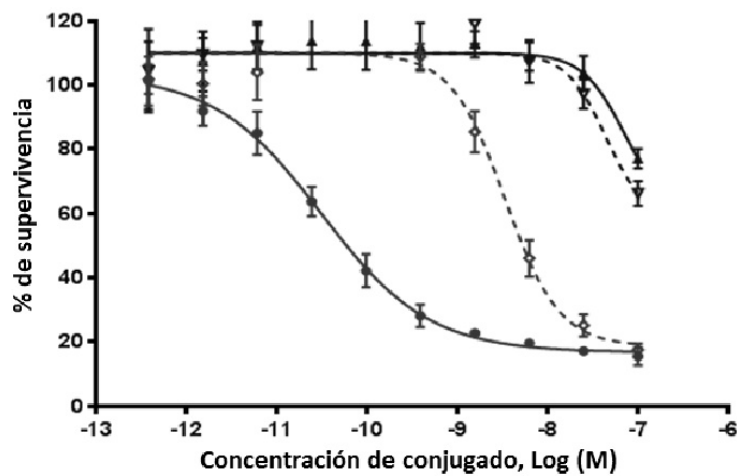


Figura 8.

V. Destrucción celular no específica

La destrucción celular no específica hace referencia a la destrucción de células negativas para el antígeno diana (en este caso, FRA) cuando se mezclan con células positivas para el antígeno diana; lo cual es diferente a la destrucción fuera del objetivo, que se define como la destrucción de células negativas de diana solas, sin y de forma independiente del

cocultivo con células positivas que expresan la molécula diana. Como se muestra en la Figura 6A de la presente solicitud, los conjugados reclamados demostraron altos niveles de destrucción celular no específica, encontrándose un aumento de 2-log en la destrucción de las células HL-60 cocultivadas con células IGROV1, esto en comparación con las células HL-60 solas. Estos resultados son importantes a la hora de diseñar estrategias para tratamientos exitosos de cáncer.

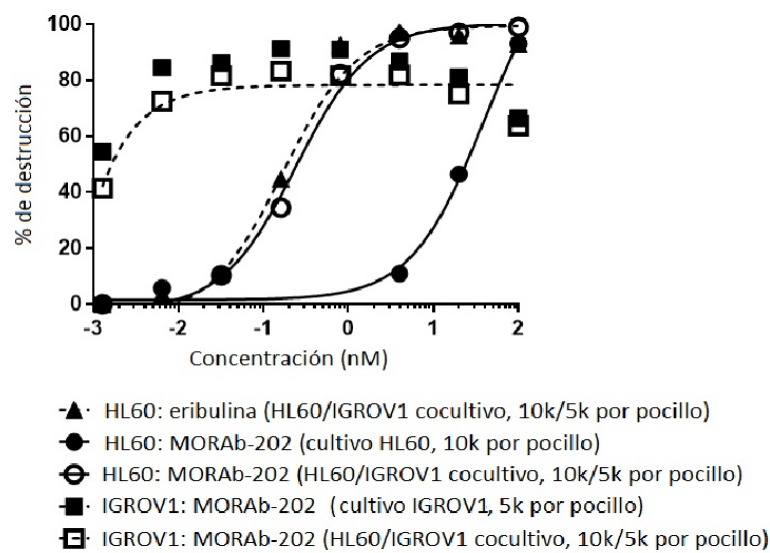


Figura 6.

VI. Estabilidad en suero

Dada la semivida en circulación prolongada *in vivo* de los ADC y el potencial de toxicidad si las citotoxinas se liberan en circulación, los ADC deben demostrar estabilidad en suero. Como se observa en la Tabla 18, MORAb-202 mantuvo niveles similares de estabilidad en PBS, suero humano y suero de ratón incluso 48 horas después de su almacenamiento a 37 °C.

Tabla 18.

Ensayo de citotoxicidad basado en células, EC ₅₀ , nM										
		MORAb003-VCP eribulina			MORAb003-ER001161319			MORAb003-0285		
	Tiempo	PBS	Suero human	Suero de	PBS	Suero human	Suero de	PBS	Suero human	Suero de
			o	ratón		o	ratón		o	ratón
IGROV1	0 h-PBS	0,021	0,013	0,02	0,28	0,15	0,2	0,074	0,089	ND
	0 h-Suero	0,022	0,014	0,01	0,15	0,15	0,2	0,063	0,078	0,049
	4 h	0,03	0,018	0,019	0,14	0,17	0,25	0,065	0,075	0,049
	24 h	0,024	0,019	ND	ND	0,27	0,9	0,059	0,074	0,044
	48 h	0,022	0,021	0,03	0,21	0,73	2,56	0,043	0,05	0,051
SJSA-1	0 h-PBS	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
	0 h-Suero	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
	4 h	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
	24 h	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
	48 h	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

VII. Actividad anticancerígena in vivo eficaz

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. Los ensayos realizados en ratones con células tumorales H2110 demostraron que la administración intravenosa de MORAb-202 favoreció una regresión significativa del volumen tumoral después de una dosis única del conjugado, esto a concentraciones de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg y 5 mg/kg, como se ilustra en la Figura 18.

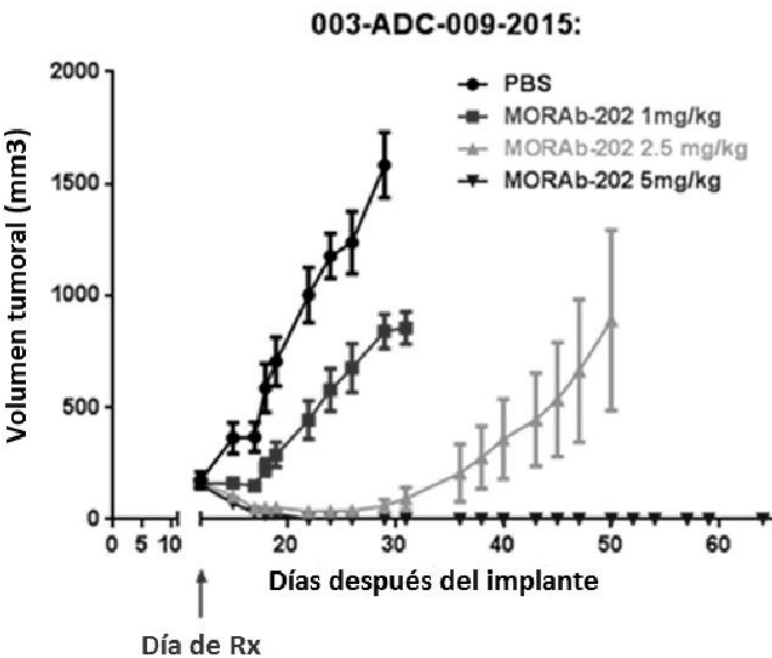


Figura 18.

En este estudio, la administración de una dosis de 2,5 mg/kg de MORAb-202 produjo una respuesta parcial, mientras que en una dosis de 5 mg/kg, se produjo una respuesta completa.

De manera similar, se evaluó el efecto de los conjugados en modelo murino de PDx de NSCLC. 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, como se observa en la Figura 19A:

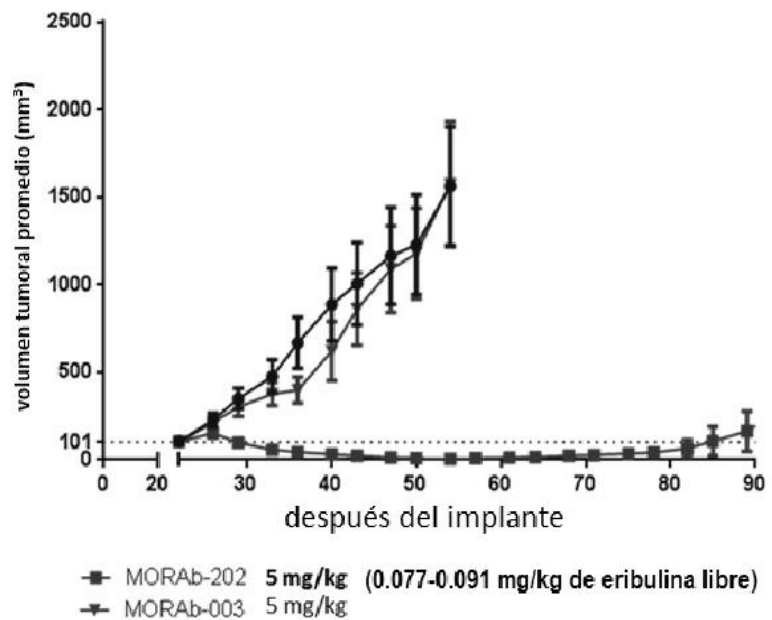


Figura 19A.

De hecho, cinco de los seis ratones totales tratados con MORAb-202 se consideraron libres de tumores en el día 32 del estudio y cuatro permanecieron libres de tumor hasta el día 74 (véase Tabla 44). 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.

Adicionalmente, en los ensayos de los xenoinjertos murinos Endo-12961 y Endo-10590 con tumores de PDx de cáncer endometrial subcutáneo, se observó que, si bien hubo actividad antitumoral significativa después del tratamiento con MORAb-202 (5 mg/kg) y eribulina (3,2 mg/kg) (véanse Figuras 20A y 20C), los tumores con regresión en los ratones tratados con eribulina 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 con MORAb-202 no se observó pérdida de peso corporal.

Es importante resaltar que los beneficios demostrados por los conjugados reclamados fueron superiores frente a otras combinaciones de conjugados ensayadas, demostrando los beneficios funcionales sorprendentemente mejorados de la invención reivindicada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. De hecho, como se muestra en los ejemplos del Capítulo Descriptivo, incluso conjugados anticuerpo-fármaco que comprendían solamente algunos de los componentes de los conjugados reclamados no presentaban las mismas propiedades mejoradas. Por ejemplo, los conjugados que comprendían las mismas secuencias de anticuerpo y el mismo enlazador escindible pero que tenían un fármaco diferente (v.gr. aziridino-maitanzina-P3) no presentaron la misma estabilidad que la encontrada para los conjugados reclamados (véanse ensayos de potencia (EC₅₀) de MORAb-202 y MORAb-003-ER-001161319 en la Tabla 18).

D. Deducir el problema técnico a solucionar

La Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿Cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”².

En vista de lo anterior, difiero respetuosamente del problema planteado por el Despacho, en tanto el problema técnico que pretende resolver la presente invención no es simplemente la

²Idem.

provisión de un conjugado fármaco-anticuerpo con potencia y especificidad mejorada en líneas celulares de tumores, sino un conjugado que exhiba propiedades superiores en todo el espectro de funciones deseables para un conjugado con potencial uso en tratamientos contra diferentes tipos de cáncer asociados a FRA. Por lo tanto, considero válido reformular el problema técnico de la siguiente manera: *¿Cómo modificar el conjugado de anticuerpo-fármaco conocido en D2 con el fin de mejorar sus propiedades funcionales para su uso en terapias contra el cáncer asociado a FRA?*

E. 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

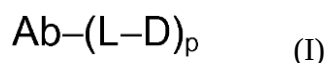
I. De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente no consiste en encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En el presente caso, si bien es cierto que D2 divulga anticuerpos anti-FRA utilizados en forma conjugada, dicho documento no identifica la eribulina como un fármaco particular para conjugar, ni mucho menos proporciona evidencia experimental que sugiera que el uso de eribulina permitiría obtener un conjugado con las propiedades funcionales mejoradas demostradas para la materia reclamada.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que, incluso si la persona medianamente versada en la materia ignorara esta falta de guías y considerara desarrollar un conjugado anticuerpo-fármaco que comprendiera un anticuerpo anti-FRA unido a eribulina, dicha persona no tendría una razón o motivación particular para unir el anticuerpo y el fármaco por medio de un enlazador escindible que comprendiera Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB en lugar de una de las muchas alternativas. D2 no ofrece enseñanza o sugerencia alguna con respecto a ese enlazador particular, ni tampoco reconoce los beneficios terapéuticos sorprendentes de los conjugados reclamados. Así las cosas, D2 no proporciona información suficiente para que

la persona medianamente versada en la materia seleccione específicamente los componentes de los conjugados reclamados en la nueva Reivindicación 1.

II. El Despacho sostiene que D1 permite superar las deficiencias de D2. Dicho documento está dirigido a métodos para tratar enfermedades hiperproliferativas, el cual comprende la utilización de conjugados fármaco:anticuerpo de Fórmula I:



En donde una de las posibles opciones para fármacos (D) es eribulina. No obstante, D1 no contiene enseñanza o sugerencia alguna que lleve a la persona medianamente versada en la materia a elegir eribulina por encima de las otras 9 opciones de fármacos allí divulgados, ni tampoco proporciona evidencia experimental sobre algún conjugado particular que comprenda eribulina.

Adicionalmente, los conjugados de D1 carecen de otras características estructurales que se reclaman en las reivindicaciones. En particular D1 no sugiere la combinación particular de secuencias de anticuerpo, enlazador y fármaco como se reclama en la presente solicitud. Por el contrario, D1 divulga anticuerpos y conjugados alternativos que se unen a antígenos completamente diferentes, tales como BMPR1B, E16, STEAP1, entre otros. De hecho, D1 no enseña ni sugiere algún conjugado anticuerpo-fármaco específico contra FRA, mucho menos conjugados que comprendan el anticuerpo anti-FRA con las secuencias particulares reclamadas en las reivindicaciones. Asimismo, y de manera similar a D2, D1 no divulga un enlazador escindible que comprenda Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB.

De este modo, las características centrales de la presente invención, incluidas las secuencias particulares del anticuerpo, el enlazador escindible, y el fármaco específico no son reconocidas por D1. Asimismo, los conjugados de D1 no demuestran el rango completo de propiedades sorprendentemente mejoradas que exhiben los conjugados de la presente invención.

Por lo anterior, es claro que las enseñanzas de D1 y D2, solas o en combinación, no son suficientes para que una persona medianamente versada en la materia llegue a obtener de manera obvia y evidente la materia reclamada en la presente solicitud, toda vez que dichos documentos no habrían conducido a dicha persona a seleccionar la combinación de anticuerpo, enlazador y fármaco particular que se reclama en la presente invención, y mucho menos ofrecen una sugerencia que permita esperar de manera razonable el espectro

completo de propiedades funcionales sorprendentemente mejoradas que se detallan en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud. De hecho, tales beneficios fueron completamente sorprendentes incluso para el Solicitante, que tuvo que tamizar varios constructos para llegar a obtener los conjugados anticuerpo-fármaco reclamados con dichas propiedades. Al realizar y evaluar diferentes combinaciones de anticuerpo, enlazador y fármaco, el Solicitante demostró que los beneficios funcionales sorprendentemente mejorados de los conjugados reclamados se derivan de la combinación particular de características reclamadas en las reivindicaciones. En otras palabras, el Solicitante tuvo que recurrir a su ingenio y creatividad, así como a experimentación adicional exhaustiva, para llegar a la materia aquí reclamada.

iii) Así las cosas, a la luz de las diferencias entre la materia reclamada frente al arte previo y los resultados presentados anteriormente, me permito llamar la atención sobre el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando presentan una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (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 el presente caso ambas condiciones se cumplen, ya que no hay enseñanzas en D1 o D2, individualmente o en combinación, que guíen de manera obvia e inequívoca a una persona medianamente versada en la materia a obtener elaborar un conjugado anticuerpo-fármaco con todas las características estructurales reclamadas en la presente solicitud, ni tampoco contienen sugerencias que permitan tener una expectativa razonable de obtener un conjugado con propiedades funcionales mejoradas, tales como niveles efectivos de carga de fármaco, bajos niveles de agregación, citotoxicidad *in vitro* potente contra células que expresan la molécula diana, niveles bajos de muerte de células fuera del objetivo, mantenimiento de la especificidad contra un antígeno, altos niveles de destrucción no específica, estabilidad en condiciones de almacenamiento o cuando se encuentran en circulación en el cuerpo (p. ej., estabilidad sérica) y actividad anticancerosa *in vivo* eficaz.

³ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2006. Sección 10.8.1.

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

Por todo lo anterior, considero que el nivel inventivo de la presente invención debe ser reconocido.

iv) Adicionalmente, respetuosamente me permito señalar que el nivel inventivo de una invención no se puede desvirtuar 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 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 entender el problema que conlleva realizar este tipo de análisis, me permito citar nuevamente el MAP, que indica que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, [el Despacho] 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 de texto). En este sentido, 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 éste parecerá derivado 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, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar que el Despacho no explica por qué una persona medianamente versada en la materia consideraría combinar las enseñanzas de D1 y D2, teniendo en cuenta que las estructuras de los conjugados allí divulgados son diferentes, y que dichos conjugados están dirigidos a dianas diferentes. Adicionalmente, e incluso si se considerara realizar la combinación de enseñanzas de D1 y D2, no es evidente del análisis del Despacho por qué la persona versada en la materia elegiría un enlazador que comprenda Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB, o por qué dicha persona elegiría de manera obvia y evidente preparar un conjugado la combinación particular de secuencias de anticuerpos, enlazador y fármaco que se reclama en la Reivindicación 1.

v) Por último, es importante resaltar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar. Aplicar un estándar de

⁵ Comunidad Andina de Naciones – Manual Andino de Patentes. 2006. Sección 10.2.1.

“*posible de alcanzar*” en el análisis de solicitudes de patente haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable este sistema de protección industrial. En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada es posible que una persona medianamente versada en la materia llegara al proceso reivindicado como claramente llegaron los inventores, sin embargo, lo que hay que determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a dicha fecha de prioridad, lo habría realizado, motivada por el conocimiento general y estimulada por el arte previo de manera obvia. En el presente caso, el hecho de que el arte previo se refiera a conjugados con diferentes elementos estructurales simplemente representa una posibilidad de desarrollar productos similares, más no significa que la persona medianamente versada en la materia habría obtenido la presente invención de manera obvia y evidente.

4. De otro lado, me permito informar que las Oficinas de Patentes de Estados Unidos (US10322192) y Japón (JP6599019) han otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, y la Oficina Europea de Patentes ha comunicado su intención de concesión (EP17711475.8). Si bien es cierto que las concesiones de patentes en otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho 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 el Despacho debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

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