

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2022/0004867

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPOSICIÓN BASADA EN ERIBULINA UNIDO A UN ENLAZADOR DE PEG-VAL-CIT”

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

Nuestra Ref.: P2018/000141A1

RESPUESTA AL OFICIO No. 13367, NOTIFICADO EL 29 DE AGOSTO DE 2022
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de 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 originalmente. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se realizaron las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 3, 5 a 10 y 13 a 16;
- la Reivindicación 1 se modifica de forma que se define el enlazador escindible L como $\text{Mal-(PEG)}_m\text{-Val-Cit-pAB}$ y m es un entero de 2 a 6, lo cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 2 y 3, y las páginas 11 y 119 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 9 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4, 11, 12 y 17 a 19, respectivamente;
- se ajustan las numeraciones y dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que 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 limitación de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención debe ser modificado para que refleje adecuadamente el objeto y alcance de la invención, por lo cual sugiere modificarlo por:

“COMPOSICIÓN BASADA EN ERIBULINA UNIDO A UN ENLAZADOR DE PEG-VAL-CIT”

b- En respuesta a lo anterior y en atención a la sugerencia realizada por el Despacho, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia. Por lo anterior, considero superada la objeción correspondiente.

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

- la Reivindicación 1 no es clara porque reclama una composición que comprende L-D, donde L es un enlazador escindible que se une mediante enlace covalente a D, sin embargo esta descripción es demasiado general y no permite determinar la naturaleza del enlazador;
- las Reivindicaciones 5, 6 y 19 no son claras porque caracterizan el complejo L-D en función del sitio al cual se une la molécula de erlibulina, lo cual corresponde a una propiedad intrínseca de la molécula;
- la Reivindicación 14 no es clara porque menciona *“la unión espaciadora es autoinmolable”* lo cual corresponde a un resultado a alcanzar.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud no describe la invención de manera clara y completa para que una persona versada en la materia pueda ejecutarla. Particularmente, el Despacho señala que no hay evidencia de una composición que comprende *“cualquier”* enlazador escindible que se une mediante enlace covalente a D y *m* es un número entero de 1 a 8, y los ejemplos describen únicamente el enlazador escindible Mal-(PEG)₂-Val-Cit-pAB.

b- i) En respuesta a este punto, me permito llamar la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3, 5 a 10 y 13 a 16, por lo que considero superadas las objeciones correspondientes.

ii) Ahora bien, en cuanto a la falta de claridad de la Reivindicación 1, me permito señalar que la definición del enlazador L se modificó de forma que se define como un enlazador escindible que comprende $\text{Mal}-(\text{PEG})_m\text{-Val-Cit-pAB}$, en donde m es un entero de 2 a 6, y pAB está unido a erbulina, lo cual corresponde a una limitación bastante racional de lo descrito en el Capítulo Descriptivo. Por lo tanto, la composición que comprende -L-D de la Reivindicación 1 está completamente definida por sus características técnicas estructurales, particularmente se ha definido completamente enlazador escindible, por lo que considero superada la objeción relacionada.

iii) En relación con la claridad de la Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 19), me permito respetuosamente diferir de la opinión del Despacho, pues dicha reivindicación incluye características estructurales del enlazador; en particular, definen el sitio específico en el que el enlazador se une covalentemente a la eribulina (amina C-35) y la naturaleza del enlazador, que no es una propiedad intrínseca, ya que el conector podría estar unido covalentemente a la eribulina a través de otros átomos de su estructura. Por lo tanto, la Reivindicación 7 describe específicamente la configuración estructural del conjugado L-D y debería ser aceptada.

iv) Ahora bien, en respuesta a la objeción relacionada con la suficiencia del Capítulo Descriptivo, respetuosamente me permito señalar que no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena señalar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

Así, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar únicamente a la materialización del concepto ilustrada en los ejemplos específicos

del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el alcance de la protección del concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. De acuerdo con lo anterior, el Capítulo Descriptivo es completamente compatible con el alcance reclamado en las reivindicaciones, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender y reproducir la invención. Por lo anterior considero que la objeción del Despacho ha sido superada, en tanto el Capítulo Descriptivo cumple con el requisito de suficiencia.

v) En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

4. a- El Despacho señala que la presente invención carece de novedad a la luz de la patente WO2013/130093 (D1).

Particularmente, el Despacho señala que D1 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.

Adicionalmente, el Despacho señala que D1 menciona 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 resalta 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, el grupo reactivo del agente enlazador o el intermediario del fármaco enlazador contienen el grupo funcional reactivo tiol, los ejemplos incluyen ésteres de succinimida, 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, 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, las unidades de los enlazadores pueden ser del tipo auto-inmolutivos y contener para aminobencilcarbamoilo (pAB), otros ejemplos incluyen orto o para aminobencilacetoilo.

b- En primer lugar, es importante señalar nuevamente las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la Reivindicación 1 se modificó de forma que ahora reclama una composición que comprende -L-D, en donde D es eribulina; y L es un enlazador escindible que se une mediante enlace covalente a D, en donde el enlazador escindible comprende Mal-(PEG)_m-Val-Cit-pAB y *m* es un entero de 2 a 6, en donde el p-aminobenziloxicarbonil (pAB) está unido a eribulina.

Ahora bien, con respecto a D1, este hace referencia a biomarcadores para el tratamiento con un compuesto quimioterapéutico anti-tubulina. D1 describe de manera general conjugados de fármaco-anticuerpo (ADC), donde un agente quimioterapéutico de anti-tubulina incluye una fracción de fármaco-anticuerpo unida covalentemente a un anticuerpo, como un ejemplo ADC comprende un anticuerpo (Ab), y una fracción de fármaco antitubulina (D) y un resto enlazador (L) que une Ab a D, teniendo la composición la Fórmula I AB-(L-D)_p. Dicho anticuerpo se une a través de uno o más residuos de aminoácidos, como lisina y cisteína, por el resto enlazador (L) a D. Si bien, D1 menciona realizaciones de los compuestos conjugados anticuerpo-fármaco incluyen (MC-val-cit) y se menciona la posibilidad de que el agente quimioterapéutico anti-tubulina sea eribulina, **D1 no describe específicamente un enlazador escindible que comprende Mal-(PEG)_m-Val-Cit-pAB.**

Considerando lo anterior, me permito resaltar que, para establecer una afectación válida contra la novedad, el Manual Andino de Patentes (MAP) exige que el estado de la técnica debe divulgar **explícita e inequívocamente la invención**, incluidas todas sus características esenciales. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la “*divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención*”¹. En el presente caso, D1 no describe una composición que comprende -L-D, en donde L comprende Mal-(PEG)_m-Val-Cit-pAB y *m* es un entero de 2 a 6. Por lo tanto, a la luz de las diferencias antes mencionadas entre el estado de la técnica citado y el objeto mencionado, el presente el invento es novedoso.

¹ 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>)

c- De manera adicional a lo anterior, el solicitante desea resaltar que la presente solicitud muestra que la composición reivindicada fue sorprendentemente eficaz en una variedad de portadores de anticuerpos. Los beneficios de esta disposición particular de las partes del compuesto no fueron reconocidas por D1. De hecho, no sólo D1 no sugiere un enlazador que comprenda Mal-(PEG)_m-Val-Cit-pAB, nada en D1 enseña o sugiere que el enlazador reclamado proporcionaría las propiedades sorprendentemente mejoradas enseñadas en la presente solicitud y descubiertas por los investigadores cuando se usa el enlazador para conjugar eribulina a través de las de fracciones de anticuerpo, en comparación con opciones de enlazadores alternativas.

Además, el solicitante descubrió que las construcciones de enlazador de eribulina reclamadas en la presente solicitud exhiben propiedades sorprendentemente buenas o superiores en un amplio espectro de funciones deseables para ADC, independientemente de los portadores de anticuerpos evaluados, incluidos los que se dirigen al receptor alfa de folato (FRA), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mesotelina (MSLN). Estas propiedades incluyen, por ejemplo, una combinación de niveles de carga de fármaco, bajos niveles de agregación, potente citotoxicidad *in vitro* contra el células de expresión-objetivo, bajos niveles de muerte de célula fuera del objetivo, especificidad de antígeno retenida, alta niveles de muerte de celular adyacentes, estabilidad en condiciones de almacenamiento o en la circulación en el cuerpo (por ejemplo, estabilidad en el suero) y actividad anticancerígena *in vivo* eficaz. Véase, por ejemplo, las páginas 30, 31, 117 y 250 a 252 del Capítulo Descriptivo. Los datos ejemplares de Capítulo Descriptivo que muestran estos beneficios en diferentes anticuerpos se recopilan en la siguiente tabla:

Technical effect	Antibody moiety	Exemplary Support in As-Filed Application (WO 2017/151979)
Favorable drug loading (DAR)	+ FRA	Paragraphs [00288], [00301], [00410], Table 15 (row 5), Table 47 (rows 4 and 6)
	+ HER2	Paragraph [00410], Table 47 (row 8)
	+ MSLN	Paragraph [00410], Table 47 (rows 5 and 7), Table 50
Low levels of aggregation	+ FRA	Paragraphs [00288], [00410], Table 15 (row 5), Table 47 (rows 4 and 6)
	+ HER2	Paragraph [00410], Table 47 (row 8)
	+ MSLN	Paragraphs [00410], [00425], Table 47 (rows 5 and 7), Table 50

Potent and specific <i>in vitro</i> cytotoxicity	+ FRA	Paragraphs [00293], [00294], [00296], [00303], [00337], [00417]-[00419], [00421], Table 16 (row 5), Table 42, Table 48 (rows 5 and 7), Figure 17
	+ HER2	Paragraph [00421], Table 49 (row 9)
	+ MSLN	Paragraphs [00417]-[00419], [00421], [00425], Table 48 (rows 6 and 8), Table 50
Retained antigen specificity	+ FRA	Paragraphs [00302], [00415], Table 47 (rows 4 and 6)
	+ MSLN	Paragraph [00415], Table 47 (rows 5 and 7)
Effective bystander killing	+ FRA	Paragraphs [00298], [00299], Table 17, Figure 6A
Serum stability	+ FRA	Paragraph [00300], Table 18 (MORAb003-VCP-eribulin)
Effective <i>in vivo</i> anti-cancer activity	+ FRA	Paragraphs [00338]-[00341], Tables 43 and 44, Figures 18, 19A-B, 20A-D, and 21C

Los datos del solicitante muestran que las construcciones de fármaco-enlazador abarcadas por las reivindicaciones exhibieron una combinación única de propiedades beneficiosas a través de una variedad de diferentes anticuerpos. Esta particular efectividad de unir cargas útiles de eribulina a una variedad de anticuerpos diferentes demuestra resultados inesperados de acuerdo con el alcance de la invención reivindicada (que también requiere elementos enlazadores particulares pero permite la conexión a diferentes anticuerpos). Solo con esta información, la persona versada en la materia tendría una razón para hacer caso omiso de los enlazadores alternativos en el estado del arte, y mucho menos de extrapolar para esperar de manera razonable las propiedades funcionales mejoradas de las construcciones resultantes.

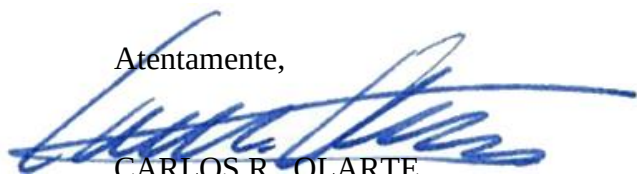
Los beneficios de las construcciones reclamadas no solo fueron ampliamente aplicables a través de anticuerpos, estas propiedades también fueron superiores a las de otras combinaciones enlazador-fármaco, que muestran las propiedades sorprendentemente mejoradas de la invención reivindicada. Como lo muestran los datos divulgados en el Capítulo Descriptivo, las construcciones de fármaco-enlazador del estado del arte comprenden algunos pero no todos los componentes de las construcciones reclamadas y no poseen las características funcionales mejoradas. Por ejemplo, las construcciones que comprendían el mismo fármaco pero tenían un enlazador escindible que comprendía una unidad espaciadora de PEG más larga (p. ej., (PEG)₈) exhibieron niveles de agregación más altos y una eficiencia de conjugación más baja que las construcciones reivindicadas, lo que resultó en valores de DAR más bajos y menos favorables.

En otras palabras, la presente solicitud evalúa y destaca los sorprendentes beneficios de las construcciones de fármaco-enlazador reivindicadas a través de una variedad de diferentes portadores de anticuerpos, consistente con el alcance de las reivindicaciones. En ausencia de esta información, la persona versada en la materia no habría estado motivada para modificar los enlazadores alternativos discutidos en D1 para llegar a las construcciones reivindicadas.

5. Adicionalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Estados Unidos (US 10,548,986) y Japón (JP 2019-181469). Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen 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 aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

6. 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 por concepto de pago por Modificaciones Voluntarias;
- Recibo por concepto de pago por Examen adicional.