

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0016137

Asunto: Solicitud de patente para: CONJUGADOS DE ANTICUERPO
MODULADOR DE EMPALME-FÁRMACO Y MÉTODOS DE USO

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

Fecha de solicitud: 22 de diciembre de 2020

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **9264** notificado el 31 de mayo de 2023.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **39** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

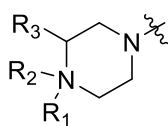
- se han eliminado las antiguas reivindicaciones 22 a 31;
- se han incluido las actuales reivindicaciones 34 y 35, esta modificación encuentra soporte en el capítulo descriptivo, por ejemplo, en las líneas 10 a 12 de la página 33 y en las líneas 6 a 8 de la página 34 del capítulo descriptivo;
- se ha incluido en la definición del sustituyente R² en las actuales reivindicaciones 1 a 3 la definición en que el enlazador *“escindible L que comprende un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible”*, esta modificación encuentra soporte en las antiguas reivindicaciones 4 y 7; y
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representado no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA OBJECCIÓN DE INADMISIÓN DE LAS MODIFICACIONES

La persona examinadora ha afirmado que el disclaimer de la Reivindicación 1 *“donde si Z” es*



y R³, R⁶ y R⁷ son H y R⁴ es metoxi y R⁵ es hidroxilo, entonces R¹ ni está ausente ni es

metilo” amplía el objeto de la solicitud. Disiento respetuosamente, ya que este disclaimer **limita** el objeto para excluir ciertos compuestos (como lo son D1 y D2) que ahora se están tramitando en la solicitud divisional NC2021/0014995. El soporte para este disclaimer se puede encontrar en las páginas 14 a 27 del capítulo descriptivo.

El disclaimer de la reivindicación 1 no solo está soportado en el capítulo descriptivo, sino que se hizo para permitir que los compuestos excluidos se tramiten en una solicitud divisional separada. Por lo tanto, las reivindicaciones de la presente solicitud y las de la solicitud divisional no se superponen, pues se refieren a diferentes categorías de compuestos, y esta distinción se estableció en las reivindicaciones modificadas antes de que se emitiera el primer examen de fondo. Por lo tanto, cada solicitud está dirigida a un objeto distinto (que, en combinación, abarca el género completo de compuestos divulgados en la solicitud original).

Por estas razones, se entiende que el disclaimer no cumple con los requisitos para inadmitirlo, porque el disclaimer ni a) excluye variantes que no funcionan ni corrige una descripción insuficiente ni b) hace inventiva la solicitud, por el hecho de excluir ese elemento ni c) excluye un artículo que no fue excluido explícitamente de la descripción. Sirve simplemente para separar compuestos funcionales en dos tipos diferentes, como se ha aceptado en varias jurisdicciones homólogas. Véase, por ejemplo, US 17/247.117 y EP 19732510.3.

III. EN CUANTO A LA CLARIDAD O CONCISIÓN DE LAS REIVINDICACIONES

La persona examinadora ha considerado que las reivindicaciones 1 a 47 no son claras, concisas ni están debidamente respaldadas por la descripción, porque *“las definiciones de anticuerpos, moduladores de empalme y de enlazadores comprenden un número muy extenso de alternativas que no se encuentran soportadas en la solicitud”*. Disiento respetuosamente de esta opinión.

La persona examinadora señala que las reivindicaciones 1 a 9, 14, 15, 29 y 21 no son claras *“porque los anticuerpos se definen en términos de su funcionalidad o actividad biológica”*. La objeción al término “anticuerpo” no es relevante para las reivindicaciones modificadas 1 a 23, que se refieren a compuestos. Las reivindicaciones de conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que comienzan en la reivindicación 24 giran en torno de las mismas construcciones L-D reivindicadas pero combinadas con cualquier anticuerpo dirigido adecuado para la administración del compuesto L-D. Por lo tanto, la persona versada en la materia podría seleccionar un anticuerpo adecuado dirigido a una célula neoplásica para unirse con las construcciones L-D inventivas para la entrega de carga útil adecuada. Véase el párrafo [307] del capítulo descriptivo. Además, las actuales reivindicaciones 31 a 33 proporcionan secuencias de aminoácidos para las regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), región variable de la cadena pesada y región variable de la cadena ligera de los anticuerpos del anti-HER2, anti-CD138 y anti-EPHA2. La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada, la región variable de la cadena ligera y las regiones determinantes de la complementariedad proporciona una guía estructural con respecto a la estructura del anticuerpo de HER2, CD138 y EPHA2.

La persona que examina afirma que las reivindicaciones 26 a 36 no son claras *“porque los enlazadores se definen en términos de que son escindibles o de que comprenden una unidad espaciadora que une Ab a D, lo que no constituye una característica esencial estructural de un compuesto”*. Las actuales reivindicaciones 1 a 33 se refieren a un compuesto de Fórmula (III), que proporciona una estructura detallada para el compuesto. R² dentro de ese compuesto es un conector que comprende un resto peptídico escindible o un resto glucurónido escindible, que proporciona información estructural para el conector. También es un elemento necesario para definir cómo se diseña la construcción para la escisión intracelular después de la administración de péptidos como las catepsinas. Las reivindicaciones posteriores definen además

características tales como espaciadores, secuencias peptídicas y otros componentes del conector. Por tanto, las reivindicaciones proporcionan detalles estructurales para el conector reivindicado.

En la opinión de la persona examinadora, las reivindicaciones 9 a 13 dirigidas a un anticuerpo anti-HER2 no son concisas. La actual reivindicación 41 proporciona secuencias de aminoácidos para las regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), región variable de la cadena pesada y región variable de la cadena ligera para un anti - Anticuerpo HER2. La secuencia de aminoácidos de las regiones determinantes de la complementariedad proporciona una guía estructural con respecto a la porción del anticuerpo responsable de la unión a HER2.

La persona que examina afirma que las reivindicaciones 15 a 20 dirigidas a un anticuerpo anti-CD138 no son concisas. La actual reivindicación 42 proporciona secuencias de aminoácidos para las regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), región variable de la cadena pesada y región variable de la cadena ligera para un anti - Anticuerpo CD138. La secuencia de aminoácidos de las regiones determinantes de la complementariedad proporciona una guía estructural con respecto a la porción del anticuerpo responsable de unirse a CD138.

De acuerdo con la persona Examinadora, las reivindicaciones 21 a 25 dirigidas a un anticuerpo anti-EPHA2 no son concisas. La actual reivindicación 43 proporciona secuencias de aminoácidos para las regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), región variable de la cadena pesada y región variable de la cadena ligera para un anti - Anticuerpo EPHA2. La secuencia de aminoácidos de las regiones determinantes de la complementariedad proporciona una guía estructural con respecto a la porción del anticuerpo responsable de la unión a EPHA2.

La persona que examina argumenta que la reivindicación 46 no es clara porque no añade ninguna característica esencial al conjugado. Disiento respetuosamente de esta opinión. Sin embargo, sin aceptar la objeción, se elimina la reivindicación 46 y se modifica la reivindicación

26 que dice *“en donde resto Mal se une al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno a través de un residuo de cisteína en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno”*.

Solicito respetosamente que se retire la objeción a las reivindicaciones por falta de claridad.

IV. EN CUANTO AL SOPORTE DE LA INVENCION

La persona que examina considera que las reivindicaciones 1 a 47 *“abarcen un indeterminado número de posibles conjugados que no se encuentran debidamente soportados en la solicitud”*.

El solicitante respetosamente no está de acuerdo.

En respuesta, llamo respetuosamente la atención de la persona examinadora al capítulo reivindicatorio modificado, en donde las actuales reivindicaciones 1 a 23 mencionan un compuesto particular, mientras que las reivindicaciones 24 a 37 mencionan un conjugado que comprende ese compuesto en particular. El compuesto se define por su estructura molecular, así como por su uso en conjugados de anticuerpos y fármacos definidos por una estructura particular. En consecuencia, considero respetuosamente que las actuales reivindicaciones proporcionan suficiente información estructural.

Las reivindicaciones especifican un género particular de compuestos para usar en un formato de conjugado anticuerpo-fármaco. En los ejemplos se proporcionan numerosos ejemplos de compuestos que pertenecen al género, métodos para sintetizarlos y métodos para unirlos a una variedad de anticuerpos, junto con pruebas ejemplares utilizando modelos *in vitro* e *in vivo*. Véanse los párrafos [132], [283], [925], [944], [1179-81] y [1191] del capítulo descriptivo de la presente solicitud. La persona versada en la materia podría extrapolar a partir de aquellas construcciones ejemplificadas, que utilizan una variedad de anticuerpos diferentes para diferentes objetivos antigénicos, para concluir que los efectos beneficiosos *in vitro* e *in vivo* informados en los ejemplos del género reivindicado de compuestos se aplicarían a otros anticuerpos en todo el alcance de la reivindicación. El capítulo descriptivo también proporciona una descripción detallada sobre cómo realizar y utilizar el alcance completo de las reivindicaciones. No es necesario que el capítulo descriptivo ejemplifique cada una de las permutaciones abarcadas por las reivindicaciones cuando, como aquí, hay numerosos ejemplos representativos y orientación suficiente para la persona versada en la materia sobre cómo hacer y utilizar el alcance completo de las reivindicaciones. En consecuencia, las reivindicaciones no

son abiertas ni demasiado amplias, y el capítulo descriptivo respalda todo el alcance de las reivindicaciones.

Pido respetuosamente que esta objeción sea retirada.

V. EN CUANTO A LA UNIDAD DE INVENCION

En la opinión de la persona examinadora, la solicitud carece de unidad de invención porque *“reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones”*. La persona examinadora identifica tres conceptos inventivos:

Grupo inventivo 1: Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-HER2 (Reivindicaciones 1 a 13, 26 a 47 (parcialmente)).

Grupo inventivo 2: Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-CD138 (Reivindicaciones 1 a 7 (parcialmente), 14 a 19, 26 a 47 (parcialmente)).

Grupo inventivo 3: Un conjugado de anticuerpo-fármaco en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo anti-EPHA2 (Reivindicaciones 1 a 7 (parcialmente), 20 a 25, 26 a 47 (parcialmente)).

Disiento respetuosamente de la opinión de la persona examinadora, porque las actuales reivindicaciones 1 a 37 están unificadas por la inclusión del compuesto de Fórmula (III). El compuesto de Fórmula (III) es inventivo y novedoso al menos por las razones proporcionadas a continuación. Como tales, las reivindicaciones dirigidas a esos compuestos y los ADC que comprenden esos compuestos comparten una característica técnica especial unificadora. En consecuencia, pido respetuosamente que se retire esta objeción.

VI. EN CUANTO A LA NOVEDAD

La persona examinadora cita D1 (Puthenveetil S., et al PLOS ONE, 2017) como supuestamente desvirtuando la novedad y/o la actividad inventiva de la invención reivindicada. Disiento

respetuosamente. El documento citado no enseña los compuestos enlazadores-fármaco específicos mencionados en las reivindicaciones ni mucho menos los conjugados anticuerpo-fármaco que comprenden dichos compuestos. De hecho, la referencia citada no menciona ningún concepto de conjugación de los compuestos divulgados y, por lo tanto, no proporciona orientación sobre la selección de ningún tipo de enlazadores. Ciertamente no enseña los conectores escindibles reivindicados ni mucho menos identifica algún beneficio de su inclusión para unir reversiblemente los compuestos reivindicados a anticuerpos en un formato de conjugado anticuerpo-fármaco.

Sin embargo, la presente solicitud reconoce que los compuestos reivindicados podrían ser terapéuticamente eficaces cuando se administran a tejidos diana a través de anticuerpos en un formato ADC. El capítulo descriptivo también enseña los beneficios del enlace escindible para liberar el compuesto terapéutico *in vivo* después de su administración al tejido diana por el ADC. Esto proporciona una mejor orientación del ADC y al mismo tiempo conserva la eficacia terapéutica del compuesto libre una vez liberado a través del conector escindible *in vivo*. La presente solicitud identificó enlazadores escindibles adecuados para proporcionar este beneficio y enseñó métodos para unir un enlazador para obtenerlos. Véanse los párrafos [275] y [276] del capítulo descriptivo de la presente solicitud. Esta solicitud demostró no solo que las construcciones resultantes eran sorprendentemente eficientes para la conjugación con varios anticuerpos de forma controlada, sino también que conservaban una buena actividad de carga útil *in vitro* e *in vivo*, en una variedad de conectores y anticuerpos diferentes. Véanse los párrafos [283] y [925] del capítulo descriptivo de la presente solicitud. Al menos debido a esta función sorprendentemente mejorada al seleccionar puntos de unión particulares, los compuestos reivindicados y los conjugados anticuerpo-fármaco son inventivos en el campo técnico. Por lo tanto, las reivindicaciones son novedosas respecto al arte previo citado al menos por este motivo.

VII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito respetuosamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, pido amablemente un

segundo examen de patentabilidad o que se me requiera el pago de ser necesario en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **39** reivindicaciones.
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-15763-0841-0002-5

KAM\KAM\ID-310192\WPC15763

No. M-2023-310192\KAM