

Señora Directora

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Superintendencia de Industria y Comercio

E.      S.      D.

**Referencia:**                    Expediente No. NC2020/0016137

**Asunto:**                        Solicitud de patente de invención 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 A SEGUNDO 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 Nro. **20940**, emitido y notificado el 21 de diciembre de 2023 y para el cual solicité prórroga el 19 de marzo de 2024.

**I.            EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD**

En primer lugar, el Examinador menciona que el título original de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. En respuesta a tal observación, y siguiendo las sugerencias de este Despacho, el Solicitante desea acatar la modificación al título de la invención, de modo que sea el siguiente:

*“CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO MODULADOR DE EMPALME ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS ONCOLÓGICAS”*

Dicho título describe el objeto y campo industrial de la invención y es concordante con la materia descrita y reivindicada que se encuentra actualmente presentada, de conformidad con las disposiciones del Artículo 27, literal d) de la Decisión Andina 482 de 2000.

II. ESTADO DE LA TÉCNICA

En esta segunda instancia, el Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

| Nro. | Documento     | Titulo                                    | Fecha de publicación     |
|------|---------------|-------------------------------------------|--------------------------|
| D1   | EP1508570     | “Novel physiologically active substances” | 23 de febrero de 2005    |
| D2   | US20140275010 | “Quaternary salts”                        | 18 de septiembre de 2014 |

En este punto quisiera muy respetuosamente resaltar que la designación de los identificadores alfanuméricos de los documentos del arte previo citados en este Segundo Examen de Patentabilidad es incorrecta. Como es ampliamente conocido, tanto a nivel local como internacional, los documentos del arte previo encontrados durante la Búsqueda de Antecedentes se citan dentro del Concepto Técnico usando como identificador la secuencia D1, D2, D3, etc. Es así como cada documento del arte previo considerado como relevante durante el trámite (*no únicamente en cada examinación*) se le asigna un único identificador.

Considerando que en el Primer Examen de Patentabilidad (*cuyos resultados fueron notificados a través del Oficio No. 9264 del 20 de mayo de 2023*) el Examinador citó el documento Puthenveetil, S., et al. *PLOS ONE* como D1, en esta oportunidad los nuevos documentos del arte previo EP1508570 y US20140275010 debieron haberse citado como D2 y D3, respectivamente (*y no como D1 y D2*). Esto con el propósito de evitar confusiones con las objeciones emitidas y las divulgaciones de cada documento utilizadas para evaluar la patentabilidad de la invención.

Si bien es un error tipográfico meramente formal, sin repercusión directa en el contenido técnico del análisis, tal inconsistencia demuestra (*junto con otros detalles que se discutirán más adelante*) que el Examinador no revisó con detalle el contenido de su Concepto Técnico, restándole seriedad y validez a la examinación de patentabilidad.

Para practicidad de la revisión de los argumentos presentados junto con esta respuesta, y así evitar cualquier confusión técnica, el Solicitante utilizará los mismos identificadores para los documentos del arte previo citados por ese Despacho en el Oficio No. **20940**, a pesar de la designación incorrecta explicada. En este sentido, el documento EP1508570 será citado como D1

(a pesar corresponder a un documento D2) y el documento US20140275010 será citado como D2 (a pesar de corresponder a un documento D3).

### III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

Ese Despacho ahora considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 30 actualmente presentadas carecen de novedad a la luz de las enseñanzas de los documentos D1, y D2. Particularmente, el Examinador asegura que los sustituyentes de los compuestos derivados de la Fórmula III, definidos en la Reivindicación 1, son anticipados por el compuesto de Fórmula I del documento D1 y la sal cuaternaria de Fórmula I del documento D2.

Sobre tales afirmaciones, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, las enseñanzas del arte previo citado **no divulgan ni anticipan todas y cada una de las características técnicas de la invención**, máxime si se consideran todas las opciones de los sustituyentes definidas en el Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado, correspondiente al modificado como parte de la respuesta al Primer Examen de Patentabilidad el pasado 13 de octubre de 2023 y que este Despacho aceptó para estudio en esta instancia.

#### **3.1. Incongruencias técnicas en el Concepto Técnico de Oficio No. 20940.**

Antes de presentar la argumentación que respalda la Novedad de la presente Solicitud, quisiera muy respetuosamente señalar las inconsistencias técnicas adicionales en las afirmaciones del Examinador en su Concepto Técnico. Como se discutió anteriormente, el Examinador aceptó para estudio en esta instancia el Capítulo Reivindicatorio modificado como respuesta al examen anterior, el cual está constituido por 39 reivindicaciones dirigidas a proteger los conjugados de anticuerpo modulador de empalme-fármaco y la materia asociada a dichos compuestos. En este sentido, las Reivindicaciones 1 a 24 actualmente presentadas definen un compuesto de Fórmula III, que hace parte del conjugado de la invención, las Reivindicaciones 24 a 37 definen el conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I) de interés, y las Reivindicaciones 38 y 39 definen modalidades de composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto o conjugado.

En la página 6 del Concepto Técnico de Oficio No. **20940**, el Examinador presenta la conclusión de su análisis, e indica que únicamente las Reivindicaciones 1 a 30 actualmente presentadas son afectadas por Novedad en vista de las enseñanzas de D1 y D2:

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Ítem | Documento     | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|---------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | EP1508570     | 1-30                       | Novedad              |
| D2   | US20140275010 | 1-30                       | Novedad              |

Considerando que el pliego reivindicatorio estudiado consta de 39 reivindicaciones, esto puede significar alguna de las dos siguientes opciones.

Primero, el Examinador sólo estudió 30 de las 39 reivindicaciones y, por tal motivo, sólo afecta 30 reivindicaciones por falta de novedad. Sin embargo, si este es el caso, tal análisis sería incorrecto porque: i) el pago actual de la tasa por reivindicaciones adicionales<sup>1</sup> cubre 37 reivindicaciones adicionales (*para un total de 47*), que correspondían al número de reivindicaciones presentadas originalmente; y ii) el Examinador debió indicarlo al principio de su Concepto Técnico, en los comentarios sobre las modificaciones presentadas. Sin embargo, según el mismo Oficio, todas las reivindicaciones modificadas propuestas fueron aceptadas, por lo que el pliego reivindicatorio de 39 reivindicaciones debió haber sido considerado en su totalidad.

Como segunda opción frente a tal conclusión, es posible también que el Examinador haya considerado que sólo las Reivindicaciones 1 a 30 estén afectadas por falta de Novedad y que las Reivindicaciones 31 a 39 no, por lo que se consideraría que estas últimas sí son novedosas. Sin embargo, esta conclusión tampoco es congruente con el análisis y conclusiones del Concepto Técnico, pues las Reivindicaciones 31 a 37 actualmente presentadas son dependientes de la Reivindicación 24 actualmente presentada, cuyo análisis particular de patentabilidad no se incluyó en el Oficio, y por lo tanto la materia allí definida no se estudió adecuadamente.

Tal y como lo establece la Sección 10.5, página 171, del Manual Andino para el Examen de Patentes (2022), “(...) se deberá comparar las reivindicaciones independientes de la solicitud con el contenido de cada antecedente del estado de la técnica, uno a uno, a fin de determinar si un antecedente por sí solo describe las características técnicas contenidas en dichas reivindicaciones (...) Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas

<sup>1</sup> Como lo puede verificar ese Despacho, dicho pago fue realizado el 10 de septiembre de 2021 a través de la plataforma SIPI.

*en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad (...)" (énfasis agregado).*

Entonces, es claro que el Examinador debió haber analizado por separado las características de la Reivindicación 24 actualmente presentada y presentado la comparación y argumentación correspondiente para soportar su conclusión. Por lo tanto, el indicar que las reivindicaciones 1 a 30 no son novedosas no es evidencia suficiente para desvirtuar la novedad del conjugado de anticuerpo-fármaco reivindicado en dicha Reivindicación 24.

De hecho, tal incongruencia en el análisis es confirmada por el hecho de que el Examinador indicó expresamente, en la página 5 del Oficio No. **20940**, que *"(...) las reivindicaciones dependientes 1-23 tampoco cumplen con el requisito de novedad (...)"*. Así las cosas, en ninguna parte se consideró por separado la materia de la Reivindicación 24 y, por ende, las conclusiones de la página 6 del Concepto Técnico son contradictorias, incorrectas, y conculcan con las disposiciones de la práctica local.

Aunado a todas estas incongruencias, parece que el Examinador no revisó con detalle la información de su Informe de Búsqueda, el cual también contiene errores formales y de fondo que evidencian un análisis de patentabilidad simplista e incorrecto. Primero, en la primera fila de la tabla de dicho Informe, en la página 11 del Oficio No. **20940**, el Examinador indica que el presente concepto corresponde a un Primer Examen de Patentabilidad, cuando en realidad es una segunda examinación durante el trámite bajo el amparo del Artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En segundo lugar, el Examinador categoriza, en la misma tabla, el documento US20140275010 (documento D2 en su análisis de novedad), junto con su equivalente europeo, como un documento del arte previo tipo A. Según la información al final de la tabla, esto correspondería a un documento que *"(...) define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante (...)"*. Sin embargo, el Examinador lo utiliza como arte previo relevante para la novedad de las Reivindicaciones 1 a 23 actualmente presentadas, por lo que su análisis es completamente incongruente.

Junto con la incorrecta designación del identificador de los documentos del arte previo, las conclusiones contradictorias sobre las reivindicaciones estudiadas, y la categorización

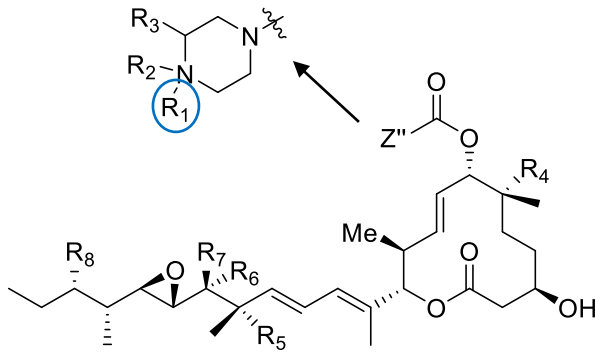
incongruente del estado de la técnico *-entre otros-* demuestran que el análisis de patentabilidad no estuvo enmarcado dentro de las pautas establecidas por la práctica y legislación local, careciendo completamente de seriedad y validez.

**3.2. Los compuestos de la Fórmula III de la Reivindicación 1 actualmente presentada no son anticipados por las enseñanzas de D1.**

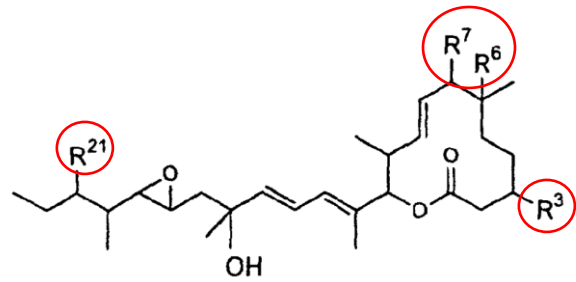
A pesar de las anteriores incongruencias, el Solicitante también considera que *-contrario a las conclusiones del Examinador-* las enseñanzas del documento D1 no anticipan los compuestos de las reivindicaciones actualmente presentadas.

En su Concepto Técnico de Oficio No. **20940**, el Examinador asegura que la invención es anticipada por las estructuras de los compuestos de Fórmula (I) de las páginas 6, 13, 17, y 19 de D1. Sin embargo, la comparación que se provee en el análisis se considera *-nuevamente-* incompleta y desfasada, puesto que el Examinador escoge fragmentos estructurales de diferentes compuestos y los cita como si fueran parte de una misma y única estructura, sin considerar las verdaderas equivalencias estructurales y posicionales entre los sustituyentes dentro de las estructuras químicas.

Por ejemplo, el Examinador asegura que las definiciones del sustituyente  $R^1$  del compuesto de Fórmula (III) de la invención se anticipan por los grupos funcionales de la página 6 de D1. Sin embargo, el Examinador parece ignorar que dichos grupos en la anterioridad corresponden a definiciones para los sustituyentes  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^{21}$  del compuesto de Fórmula (I) de D1. Estos sustituyentes no son equivalentes al sustituyente  $R^1$  de los compuestos de la invención, puesto que tales sustituyentes de D1 hacen parte de la estructura completa de la Fórmula (I) (*ver círculos rojos en figura a continuación*), mientras que el sustituyente  $R^1$  de la invención es parte de los anillos N-heterocíclicos del sustituyente  $Z''$  que se une al carboxilato de la posición 6 del núcleo oxaciclododecenilo de los compuestos de Fórmula (III) (*ver círculo azul en figura a continuación*).

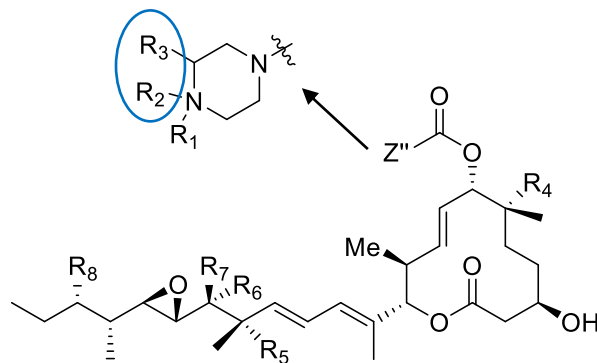


**Compuesto de Fórmula (III) de la invención con una piperazina sustituida como opción para el sustituyente Z''**

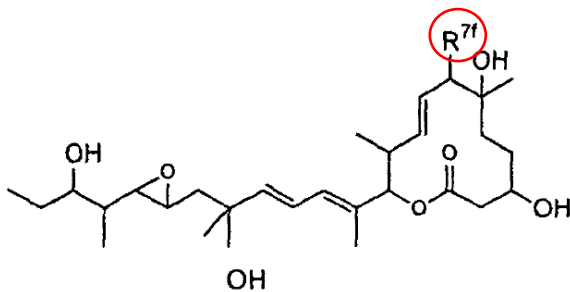


**Compuesto de Fórmula (I) de D1**

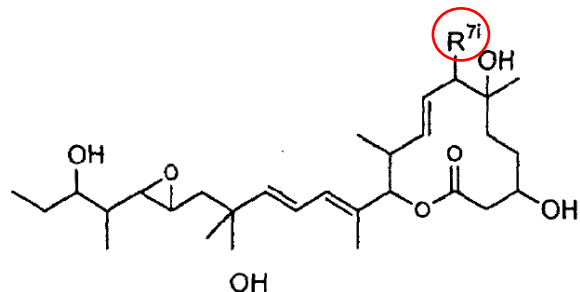
La misma incorrecta comparación ocurre con los sustituyentes  $R^2$  y  $R^3$  de los compuestos de Fórmula (III) de la invención. El Examinador asegura que dichos sustituyentes son anticipados por la estructura completa de los compuestos de Fórmulas (I-f) y (I-i), respectivamente, de D1. Sin embargo, los sustituyentes  $R^2$  y  $R^3$  también son parte de las estructuras heterocíclicas que definen el sustituyente  $Z''$  (ver círculo azul en figura a continuación) y, por ende, no son comparables con una estructura completa de un compuesto. Una comparación acertada habría revisado la definición de los sustituyentes  $R^{7f}$  y  $R^{7i}$  de D1 para determinar la equivalencia estructural (ver círculos rojos en figura a continuación). Sin embargo, y como se discutirá más adelante, ninguna de las opciones para dichos sustituyentes coincide completamente con los grupos funcionales de la Fórmula (III) de la invención.



**Compuesto de Fórmula (III) de la invención con una piperazina sustituida como opción para el sustituyente Z''**



**Compuesto de Fórmula (I-f) de D1**

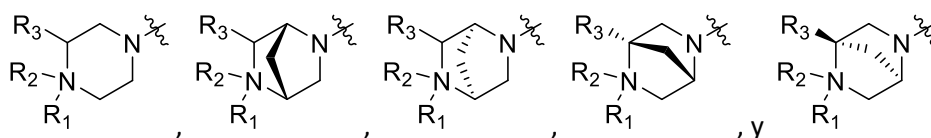


**Compuesto de Fórmula (I-i) de D1**

Finalmente, el Examinador también erróneamente compara los sustituyentes  $R^4$  a  $R^8$ ,  $R^{15}$  a  $R^{16}$  y  $Z''$  de los compuestos de la invención, con una estructura N-heterocíclica de Fórmula (XIV) de la página 19 de D1. Si se hubiesen revisado correctamente las enseñanzas del arte previo, el Examinador se hubiera percatado de que dicha estructura corresponde al grupo funcional del sustituyente  $R^n$ , el cual está unido al carboxilato del sustituyente  $R^{7n}$  en los compuestos de Fórmula (I-n) de D1. Así las cosas, el Examinador optó por comparar porciones estructurales que no son equivalentes a los sustituyentes distribuidos a lo largo de toda la estructura del compuesto de Fórmula (III) de la invención.

Como se mencionó anterior, un análisis comparativo correcto hubiese seleccionado una única estructura principal del arte previo, y hubiese efectivamente comparado sustituyente por sustituyente, sin seleccionar fragmentos aleatorios de varios compuestos. Como resultado, la persona versada en la materia hubiese reconocido que los compuestos de la invención se diferencian estructuralmente en *-al menos-* las estructuras del sustituyente  $Z''$ , particularmente en la definición del sustituyente  $R^2$  que se une a las mismas.

Según el alcance de la Fórmula (III) reivindicada en la Reivindicación 1 actualmente presentada, el sustituyente  $Z''$  hace parte del grupo carboxilato que se une en la posición 6 del anillo central de los compuestos derivados de pladienolida. Dicho sustituyente se selecciona de cinco estructuras N-heterocíclicas específicas:

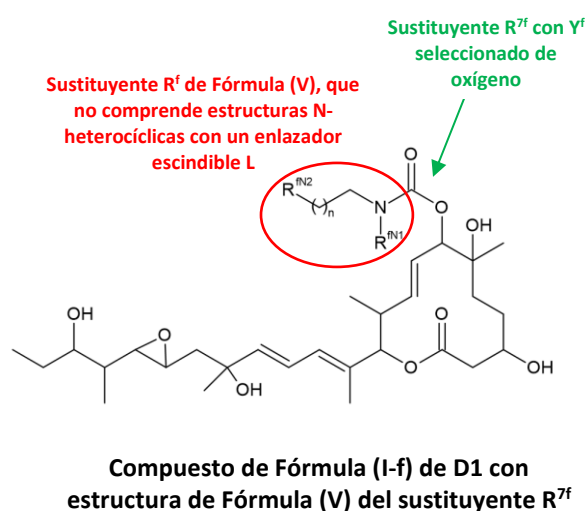
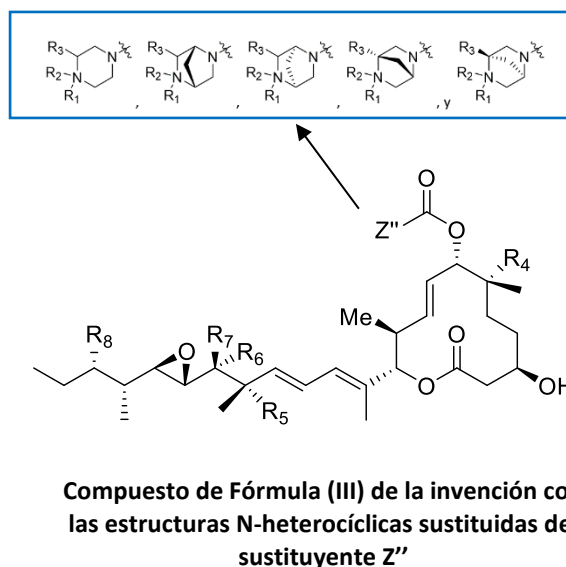


Cada una de ellas, está a su vez sustituida por los grupos funcionales de  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$ . Para el caso del sustituyente  $R^2$ , la Reivindicación 1 actualmente presentada lo define como “(...) *el enlazador escindible L que comprende un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible (...)*”. Esta porción estructural es fundamental para los compuestos de la invención, pues corresponde al sitio de unión covalente de los compuestos de Fórmula (III) con un anticuerpo para formar el conjugado de la Reivindicación 24 actualmente presentada. Dicho enlazador no se encuentra en ninguno de los compuestos de D1.

Por ejemplo -y siguiendo los compuestos citados por el Examinador en su Concepto Técnico-, el compuesto de Fórmula (I) de D1 (la estructura más general), especifica que el sustituyente  $R^7$ , cuya posición es equivalente a la ubicación estructural del sustituyente  $Z''$ , efectivamente se puede definir como un grupo carboxilato sustituido (fórmula  $RCO-O$ , opción 6 de la página 3 de D1). En ese caso, el sustituyente R se escoge de entre 11 grupos funcionales (opciones (a) a (k)), las cuales incluyen estructuras heterocíclicas que podrían incluir las opciones del sustituyente  $Z''$ . Sin embargo, **ninguna de dichas estructuras comprende un enlazador escindible L que comprende un resto peptídico o de glucuronida escindible.**

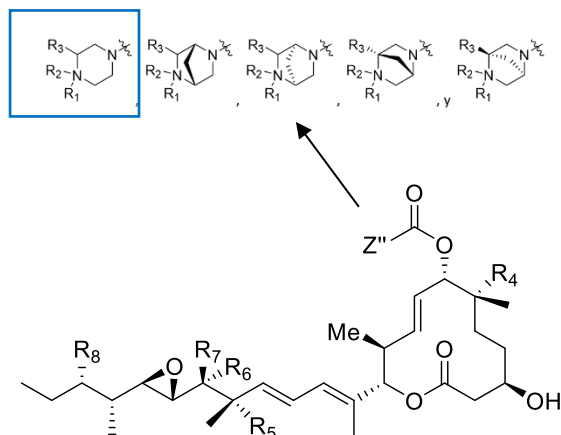
La misma diferencia estructural se encuentra con los compuestos de Fórmulas (I-f), (I-i), y (I-n) de D1 citados en el Concepto Técnico.

El compuesto de Fórmula (I-f) comprende también un sustituyente  $R^{7f}$ , el cual se define como  $R^fC(=Y^f)-O-$  (ver flecha verde en figura a continuación), en donde  $Y^f$  representa un átomo de oxígeno o azufre y  $R^f$  tiene la fórmula (V) (círculo rojo en figura a continuación) (Líneas 5 a 20, página 13 de D1). Si bien dicho sustituyente  $R^{7f}$  puede ser un carboxilato sustituido, el sustituyente no representa ninguna estructura N-heterocíclica, como las cinco definidas para el sustituyente  $Z''$  (cuadro azul en figura a continuación), y **mucho menos una estructura un enlazador escindible L que comprende un resto peptídico o de glucuronida escindible.**

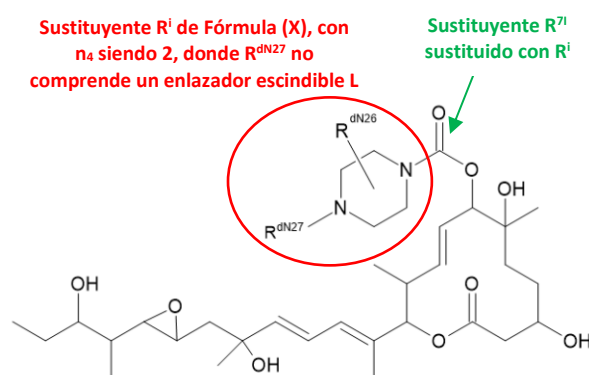


Por su parte, el compuesto de Fórmula (I-i) de D1 comprende un sustituyente  $R^{7i}$ , el cual se define como  $R^iCO-O-$  (ver flecha verde en figura a continuación), en donde  $R^i$  tiene la fórmula (X) (círculo rojo en figura a continuación) (Líneas 11 a 51, página 17 de D1). Si bien dicho sustituyente  $R^{7i}$  puede ser un carboxilato sustituido con una estructura N-heterocíclica (sustituyente  $R^i$  con  $n_4$

definido como 2), como la piperazina sustituida del sustituyente  $Z''$  (cuadro azul en figura a continuación), el sustituyente  $R^{dN27}$  (que equivaldría al sustituyente  $R_2$  de los compuestos de la invención) **no comprende un enlazador escindible L que comprenda un resto peptídico o de glucuronida escindible.**



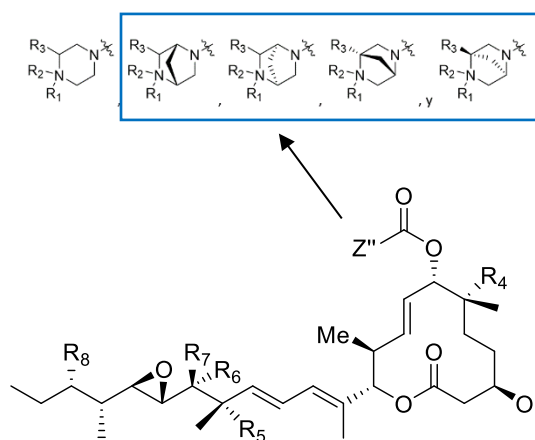
**Compuesto de Fórmula (III) de la invención con las estructuras N-heterocíclicas sustituidas del sustituyente  $Z''$**



**Compuesto de Fórmula (I-i) de D1 con estructura de Fórmula (X) del sustituyente  $R^{7i}$**

Siguiendo las mismas líneas comparativas con las estructuras citadas por el Examinador, el compuesto de Fórmula (I-n) de D1 comprende un sustituyente  $R^{7n}$ , el cual también se define como  $R^nCO-O-$  (ver flecha verde en figura a continuación), en donde  $R^n$  tiene la fórmula (XV) (círculo rojo en figura a continuación). Si bien dicho sustituyente  $R^{7n}$  es un carboxilato sustituido, la estructura N-heterocíclica de fórmula (XIV) no es equivalente a las estructuras heterocíclicas puenteadas que definen el sustituyente  $Z''$  (cuadro azul en figura a continuación), dado que:

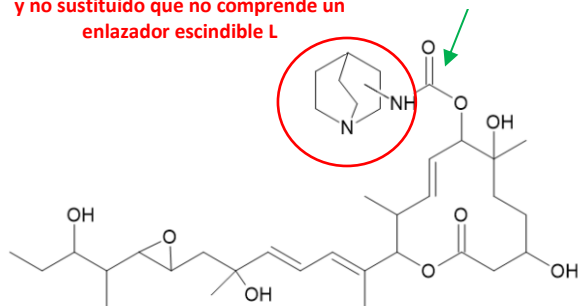
- i) la estructura de Fórmula (XIV) de D1 se une al carboxilato a través de una amina primaria, mientras que en la invención la estructura heterocíclica del sustituyente  $Z''$  se une directamente al carboxilato a través de un átomo de nitrógeno incluido directamente en su estructura;
- ii) la estructura de Fórmula (XIV) de D1 corresponde a un 1-azabicyclo[2.2.2]octano, mientras que las estructuras heterocíclicas del sustituyente  $Z''$  se derivan de 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano;
- iii) la estructura de Fórmula (XIV) de D1 no está sustituida y, por lo tanto, **tampoco comprende un enlazador escindible L que comprenda un resto peptídico o de glucurona escindible.**



**Compuesto de Fórmula (III) de la invención con las estructuras N-heterocíclicas sustituidas del sustituyente Z''**

Sustituyente R<sup>n</sup> de Fórmula (XIV) con una estructura heterocíclica punteada diferente unida por amida y no sustituido que no comprende un enlazador escindible L

Sustituyente R<sup>7n</sup> sustituido con R<sup>n</sup>



**Compuesto de Fórmula (I-n) de D1 con estructura de Fórmula (XIV) del sustituyente R<sup>7n</sup>**

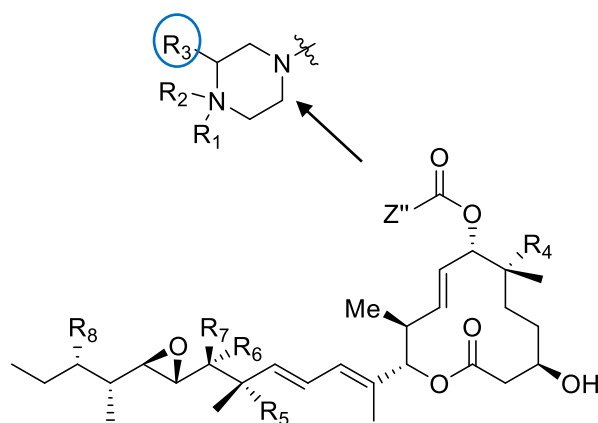
A partir de todo lo anterior, la persona versada en la materia reconocería que los compuestos de Fórmula (I) de D1 (y *Fórmulas derivadas*) que citó el Examinador no comprenden la misma estructura de los compuestos de Fórmula (III) de la invención, particularmente en lo que se refiere a las estructuras N-heterocíclicas asociadas con el sustituyente Z'' al enlazador escindible L del sustituyente R<sup>2</sup> de dichas estructuras.

De hecho, si dicha persona revisa las otras Fórmulas de D1 que no consideró el Examinador y que tienen estructuras heterocíclicas similares en el sustituyente R7 (*por ejemplo, compuestos de Fórmulas I-g, I-j, I-k, entre otras*), también notaría que dichas estructuras no comprenden ningún tipo de **enlazador escindible L que comprenda un resto peptídico o de glucurona escindible**. Por lo tanto, ninguna de las estructuras divulgadas en D1 anticipa los compuestos de Fórmula (III) de la presente invención.

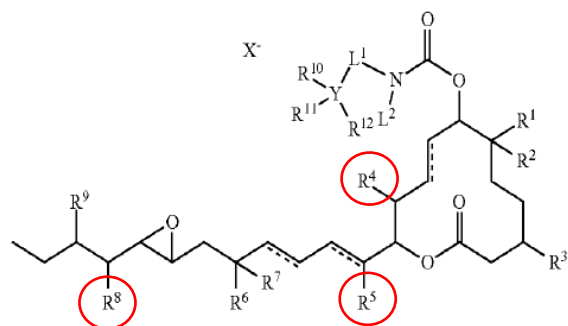
### 3.3. Los compuestos de la Fórmula III de la Reivindicación 1 actualmente presentada tampoco son anticipados por las enseñanzas de D2.

En su Concepto Técnico de Oficio No. **20940**, el Examinador también asegura que la sal cuaternaria de Fórmula I del documento D2 cae dentro del alcance de los compuestos de Fórmula (III) de la presente invención. Sin embargo, tal como ocurrió con el análisis de D1, el Examinador no sólo erróneamente compara los sustituyentes de las fórmulas de cada documento, sino que también desconoce las principales diferencias estructurales entre los compuestos.

En sentido, vuelve a comparar los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  de las estructuras N-heterocíclicas del sustituyente  $Z''$  de la Fórmula (III) con sustituyentes que no están en posiciones equivalentes en la estructura general. Por ejemplo, en su comparación, indica que los grupos funcionales del sustituyente  $R^3$  se anticipan por las definiciones de los sustituyentes  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $R^8$ . Sin embargo, estos sustituyentes no son equivalentes al sustituyente  $R^3$  de los compuestos de la invención, puesto que tales sustituyentes de D1 hacen parte de la estructura completa de la Fórmula (I) (ver círculos rojos en figura a continuación), mientras que el sustituyente  $R^3$  de la invención es parte de los anillos N-heterocíclicos del sustituyente  $Z''$  que se une al carboxilato de la posición 6 del núcleo oxaciclododecenilo de los compuestos de Fórmula (III) (ver círculo azul en figura a continuación).



**Compuesto de Fórmula (III) de la invención con una piperazina sustituida como opción para el sustituyente  $Z''$**

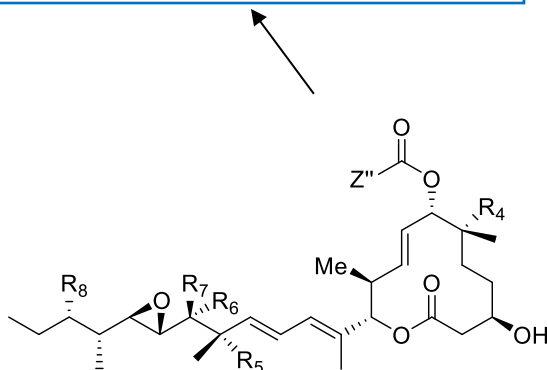
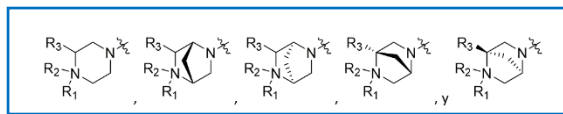


**Sal cuaternaria del compuesto de Fórmula (I) de D2**

Así las cosas, si el Examinador hubiese correctamente comparado los sustituyentes de las estructuras, se hubiese dado cuenta que los compuestos de la invención también se diferencian estructuralmente en *-al menos-* las estructuras del sustituyente  $Z''$ , particularmente en la definición del sustituyente  $R^2$  que se une a las mismas.

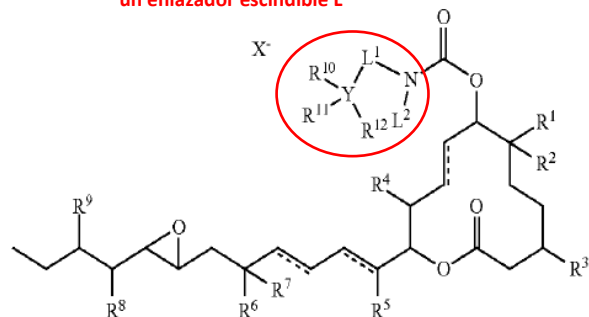
El compuesto de Fórmula (I) de D2, según la definición de su Reivindicación 1, comprende también un carboxilato sustituido en la misma posición que la estructura equivalente del compuesto de Fórmula (III) de la invención. Dicho carboxilato se sustituye con una estructura cíclica, cuyos substituyentes ( $Y$ ,  $R^{12}$ ,  $L^1$ , y  $L^2$ ) pueden formar estructuras N-heterocíclicas como aquellas definidas para el sustituyente  $Z''$ . Dichos compuestos también tienen un sustituyente  $R^{10}$  y  $R^{11}$ , unido a un átomo de nitrógeno en dichas estructuras cíclicas, los cuales serían equivalentes en posición al sustituyente  $R^2$  de los compuestos de la invención. Sin embargo, dichos

sustituyentes  $R^{10}$  y  $R^{11}$  de D2 se definen, independientemente, como: alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, arilalqueno, y heterociclilo. Como lo puede notar la persona versada en la materia, **ninguna de estas opciones corresponde a un enlazador escindible L que comprende un resto peptídico o de glucuronida escindible.**



**Compuesto de Fórmula (III) de la invención con las estructuras N-heterocíclicas sustituidas del sustituyente  $Z''$**

Sustituyentes  $R^{10}$  y  $R^{11}$  no comprenden un enlazador escindible L



**Compuesto de Fórmula (I) de D2**

En este punto, quisiera resaltar que, en el contexto de las patentes, es claro que para que un documento afecte la novedad de una solicitud, tal anterioridad debe revelar, de manera explícita y específica, todas y cada una de las características de la invención interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud. Al respecto, la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de la SIC establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica.<sup>2</sup>

En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención, según el alcance de las reivindicaciones, no son reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Examinador. De hecho, como se demostró a lo largo del presente memorial, las Reivindicaciones 1 a 23 actualmente presentadas se refieren a compuestos enlazador-fármaco (L-D) que incluyen un enlazador escindible como grupo  $R^2$  en el anillo N-heterocíclico del sustituyente  $Z''$ . Por el contrario, las divulgaciones en D1 y D2 se limitan a compuestos de molécula pequeña para el tratamiento del cáncer y no describen ningún elemento enlazador ni ningún compuesto enlazador-fármaco. Aunque el Examinador cita los compuestos de D1 y D2

<sup>2</sup> Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

como agentes antitumorales potencialmente útiles, dichas divulgaciones no describen específicamente (*ni siquiera sugiere*) la inclusión de un resto enlazador en los compuestos de D1 o D2 ni ninguna razón para hacerlo fuera el contexto de agentes de molécula pequeña, lo que nuevamente difiere estructuralmente de lo que se reivindica.

Por lo tanto, **los compuestos derivados de Fórmula (III) de la Reivindicación 1 actualmente presentada presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documentos del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.**

Considero relevante también mencionar que las Reivindicaciones 2 a 23, y 39 actualmente presentadas también son novedosas, pues al ser dependientes de la Reivindicación 1 actualmente presentada presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, revisten de novedad.

**3.4. Los conjugados de anticuerpo-fármaco de la Reivindicación 24 actualmente presentada tampoco son anticipados por las enseñanzas de los documentos del arte previo.**

Como se discutió al principio, el Examinador no analizó correctamente la materia de las Reivindicaciones 24 a 37 actualmente presentadas, sino que se limitó a generalizar el análisis de novedad y concluir que 30 reivindicaciones del Capítulo Reivindicatorio no son novedosas. Sin embargo, debió haber revisado por separado las características de la Reivindicación 24 actualmente presentada y presentado la comparación y argumentación correspondiente para soportar su conclusión de falta de Novedad del conjugado anticuerpo-fármaco reivindicado.

Al respecto, el Solicitante quisiera manifestar igualmente que ninguno de los documentos del arte previo citados divulga todas y cada una de las características definidas del conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) reivindicado. Ni D1 ni D2 describen: (i) un resto enlazador, (ii) la conjugación de ese resto enlazador con un fármaco para formar un compuesto L-D, (iii) un elemento de anticuerpo, o (iv) la conjugación del resto enlazador en el compuesto L-D al anticuerpo para proporcionar un ADC.

Como tal, el Solicitante sostiene respetuosamente que ni D1 ni D2 divulgan todas y cada una de las características definidas de la Reivindicación 24 actualmente presentada, por lo que **la materia**

**allí reivindicada goza de un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documentos del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.**

También me permito mencionar entonces que las Nuevas Reivindicaciones 25 a 38 son novedosas, pues al ser dependientes de la Reivindicación 24 presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, revisten de novedad.

#### **IV. PRESENTACIÓN DE SOLICITUDES DIVISIONALES**

Teniendo en cuenta la actual limitación técnica del alcance del Capítulo Reivindicatorio que se encuentra en trámite para la presente Solicitud, y en virtud del Artículo 36 de la Decisión 486 mediante el cual se establece la posibilidad de dividir la solicitud en dos o más fraccionarias, se presentan junto con este Memorial **tres (3) nuevas solicitudes divisionales**<sup>3</sup>. Cada divisional está conformada por **23 reivindicaciones**, dirigidas a compuestos modulador de empalme de Fórmulas (IV), (VI), y (VIII), respectivamente, y conjugados anticuerpo-fármaco y composiciones farmacéuticas asociadas.

Como lo debería reconocer ese Despacho, los tres conjuntos de reivindicaciones comparten el mismo concepto inventivo, pero definen compuestos con estructuras lo suficientemente diferentes para justificar su tramitación en solicitudes separadas. Además, dicha materia encuentra pleno soporte en la Descripción y Reivindicaciones originalmente presentadas, con la Solicitud Internacional equivalente No. PCT/US2019/035015 (*publicada como WO/2019/232449*).

En vista de lo anterior, me permito resaltar que los documentos presentados se ajustan completamente a lo exigido por los Artículos 34 y 36 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, y además cumplen a cabalidad con los lineamientos estipulados en la Resolución No. 59669 del 25 de septiembre de 2020.

---

<sup>3</sup> Dado que para este Expediente Parental ya se presentó una Solicitud Divisional el pasado 5 de noviembre de 2021 (Div. Exp. No. NC2023/0015713), estas nuevas Solicitudes Divisionales correspondería a un segunda, tercera, y cuarta división de la materia originalmente presentada.

**V. PETICIÓN**

5.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

5.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

5.3. Asimismo, solicito amablemente a ese Despacho aceptar las solicitudes divisionales presentadas junto con esta respuesta y considerar los Capítulos Reivindicatorios de las mismas durante las etapas siguientes del trámite administrativo de la solicitud en estudio.

**VI. ANEXOS**

- 6.1. Capítulo Reivindicatorio de cada una de las tres (3) nuevas Solicitudes Divisionales, conformado cada uno por 23 reivindicaciones;
- 6.2. Capítulo Descriptivo de cada una de las tres (3) nuevas Solicitudes Divisionales;
- 6.3. Figuras de cada una de las tres (3) nuevas Solicitudes Divisionales;
- 6.4. Resumen de cada una de las tres (3) nueva Solicitudes Divisionales;
- 6.5. Pago en línea correspondiente a la presentación de cada una de las tres (3) nuevas Solicitudes Divisionales;
- 6.6. Pago en línea correspondiente a solicitud de Examen de Patentabilidad para cada una de las tres (3) nuevas Solicitudes Divisionales; Y
- 6.7. Pago en línea correspondiente a trece (13) reivindicaciones adicionales después de la décima para cada una de las tres (3) nuevas Solicitudes Divisionales.

Señora Directora,

**ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI**  
C.C. 79.780.910 de Bogotá  
T.P. 114.908