Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia:	Expediente No. NC2024/0006784
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:	2 de mayo de 2024

RESPUESTA A 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 Nro. **15696**, emitido el 4 de septiembre de 2024 y notificado el 5 de septiembre de 2024, y para el cual solicité prórroga el 26 de noviembre de 2024.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En primer lugar, y con el ánimo de limitar y darle claridad al alcance de la presente Solicitud, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado,** que tiene como base el originalmente presentado con la Solicitud Divisional, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- Las **Nuevas Reivindicaciones 1 y 2** corresponden a las Reivindicaciones 1 y 2 originalmente presentadas para la Solicitud Divisional.

- La **Nueva Reivindicación 3** corresponde a la Reivindicación 3 originalmente presentada para la Solicitud Divisional, en donde se ha limitado la definición del enlazador L en la fórmula del compuesto (L-D). Particularmente, se especificó que dicho enlazador L es escindible y

comprende un resto escindible que puede ser un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible. Dicha limitación encuentra pleno sustento en las características técnicas de las Reivindicaciones 4 y 5 originalmente presentadas.

- La **Nueva Reivindicación 4** corresponde a la Reivindicación 5 originalmente presentada para la Solicitud Divisional, cuyo alcance se ha limitado a la opción (i) relacionada con la definición de restos peptídicos escindibles para el resto escindible del enlazador escindible L. Asimismo, se ha eliminado de su definición el término "*al menos*".

- La **Nueva Reivindicación 5** corresponde a la Reivindicación 5 originalmente presentada para la Solicitud Divisional, cuyo alcance se ha limitado a la opción (ii) relacionada con la definición restos de glucuronida escindibles para el resto escindible del enlazador escindible L. Asimismo, se ha eliminado de su definición el término "*al menos*".

- La **Nueva Reivindicación 6** corresponde a la Reivindicación 6 originalmente presentada para la Solicitud Divisional, en donde se especificó que el enlazador allí descrito es el enlazador escindible L definido en las Nuevas Reivindicaciones anteriores.

- Las **Nuevas Reivindicaciones 7 y 8** corresponden a las Reivindicaciones 7 y 8 originalmente presentadas para la Solicitud Divisional.

- La **Nueva Reivindicación 9** corresponde a la Reivindicación 9 originalmente presentada para la Solicitud Divisional, cuyo alcance se ha limitado a la opción (i) relacionada con la definición de un resto de PEG para la unidad espaciadora comprendida en el enlazador escindible L. Asimismo, se ha eliminado de su definición el término "*al menos*".

- La **Nueva Reivindicación 10** corresponde a la Reivindicación 9 originalmente presentada para la Solicitud Divisional, cuyo alcance se ha limitado a la opción (ii) relacionada con la definición de un resto alquilo para la unidad espaciadora comprendida en el enlazador escindible L.

- La **Nueva Reivindicación 11** corresponde a la Reivindicación 10 originalmente presentada para la Solicitud Divisional, cuyo alcance se ha limitado para definir la modalidad en la que

el resto escindible del enlazador escindible L se una al modulador de empalme por una unidad espaciadora.

- Las **Nuevas Reivindicaciones 12 a 14** corresponden a las Reivindicaciones 11 a 13 originalmente presentadas para la Solicitud Divisional.

- Las **Nuevas Reivindicaciones 15 y 16** corresponden a las Reivindicaciones 17 y 18 originalmente presentadas para la Solicitud Divisional, en donde se especificó que el enlazador allí descrito es el enlazador escindible L definido en las Nuevas Reivindicaciones anteriores.

- La **Nueva Reivindicación 17** corresponde a la Reivindicación 20 originalmente presentada para la Solicitud Divisional, en donde se han especificado tipos de células neoplásicas, según los receptores de sus superficies, a los que se dirige el anticuerpo del conjugado anticuerpo-fármaco reivindicado. Además, se eliminó la conjunción múltiple "*y/o*" de la opción (iii) de dichas células.

- Las **Nuevas Reivindicaciones 18 a 20** corresponden a las Reivindicaciones 21 a 23 originalmente presentadas para la Solicitud Divisional.

Según todo lo anterior, las **Reivindicaciones 4, 14 a 16, y 19** del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Adicionalmente, por favor note que la numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones descritas.

Así las cosas, el **Nuevo Capítulo Reivindicatorio está conformado por 20 reivindicaciones**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la Solicitud inicial. Estas modificaciones se realizan sin perjuicio ni aquiescencia a ninguno de los argumentos presentados por su Despacho, y sin renunciar a ninguna materia incluida en la Solicitud original.

II. 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, el Solicitante desea modificar el título de la invención de modo que sea consistente con la Solicitud Parental de Expediente No. NC2020/0016137. De esta manera, dicho título sería el siguiente:

"*COMPUESTOS MODULADORES DE EMPALME DE FÓRMULA (VI) Y CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO QUE LOS COMPRENDEN 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 presenta junto con el presente Memorial, de conformidad con las disposiciones del Artículo 27, literal d) de la Decisión Andina 482 de 2000.

III. EN CUANTO A LAS REIVINDICACIONES CON MATERIA RELATIVA A UN USO

El Examinador también manifiesta que la materia de la Reivindicación 19 originalmente presentada con la Solicitud Divisional no es considerada como patentable y, por lo tanto, no puede aceptarse para estudio ni concesión. Esto debido a que define el anticuerpo del conjugado reivindicado en función de su uso terapéutico, lo cual contraviene las disposiciones del Artículo 14 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En respuesta a lo anterior, el Solicitante muy respetuosamente manifiesta su desacuerdo e insiste en que tal reivindicación no se relaciona con el "*uso*" de los conjugados anticuerpo-fármaco (*ADC, según sus siglas en inglés*). Por el contrario, dicha materia define características estructurales de las células diana a las que se dirige y/o une el anticuerpo, o el fragmento de unión al antígeno, del conjugado reivindicado. A pesar de esto, y con el único propósito de facilitar el trámite de la presente Solicitud y de acuerdo con las modificaciones descritas en el Numeral I del presente Memorial, la Reivindicación 19 originalmente presentada fue eliminada del Nuevo Pliego Reivindicatorio.

De esta forma, manifiesto que las Nuevas Reivindicaciones definen materia completamente patentable, cumpliendo con lo estipulado en el Artículo 14 de la Decisión Andina 486, y por lo tanto solicito amablemente se retire cualquier objeción al respecto.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, es posible establecer que la solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con un alcance más limitado. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

4.1. El Examinador indica que las Reivindicaciones 3 y 4 originalmente presentadas no son claras ni concisas porque no se provee la definición de L con sus posibles sustituyentes y características estructurales.

Frente a tal observación, y como se describió en el Numeral I del presente Memorial, quisiera primero resaltar que la Reivindicación 4 originalmente presentada para la Solicitud Divisional ya no hace parte del Pliego Reivindicatorio Modificado. Por lo tanto, cualquier observación frente a la materia de dicha reivindicación debe darse por superada.

Por otro lado, la Reivindicación 3 originalmente presentada para la Solicitud Divisional (*Nueva Reivindicación 3*) fue modificada para incluir las limitaciones de la Reivindicación 4 y, así, proveer características técnicas adicionales que limitan la definición del enlazador L. De esta forma, el nuevo alcance indica que "*L es un enlazador escindible que comprende un resto escindible que está unido covalentemente a D, en donde el resto escindible es un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible*".

De lo anterior, es claro que dichas modificaciones proporcionan y describen la estructura para el compuesto L-D completo. Particularmente, se define el tipo de conector (*es decir, un resto peptídico escindible o glucurónido escindible*) y el tipo de unión/enlace con el modulador de empalme D (*es decir, unido covalentemente al nitrógeno sustituido con R^1 del anillo piperazina en la estructura principal*).

De esta forma, se especifica la naturaleza y posicionamiento de los componentes del grupo L-D, discriminando las posibilidades estructurales para los mismos. Por todo lo anterior, amablemente se solicita se considere como superada cualquier objeción de claridad al respecto.

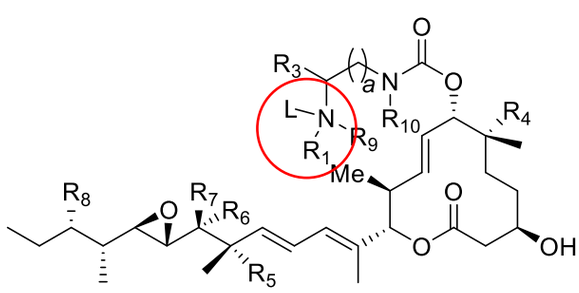
4.2. El Examinador también nota que el término "al menos" en las Reivindicaciones 5, 9, 15 y 16 originalmente presentadas es impreciso y no limitativo.

Sin admitir la pertinencia de la observación y con el único propósito de facilitar el trámite de la Solicitud, quisiera notar que el término "*al menos"* fue eliminado del Nuevo Pliego Reivindicatorio que se presenta junto con este Memorial. De esta forma, ninguna de las reivindicaciones se caracteriza con expresiones no limitativas ni imprecisas, superando cualquier observación de claridad de su Despacho al respecto.

4.3. El Examinador declara que el posicionamiento y punto de unión del enlazador a la estructura no es claro en la definición de la Reivindicación 10 originalmente presentada. Asimismo, no se define la naturaleza de los posibles enlazadores.

Frente a tal observación, quisiera manifestar muy respetuosamente mi desacuerdo y señalar que *-tal como se discutió en la reunión con su Despacho del pasado 9 de diciembre de 2024-* la configuración estructural y funcional del enlazador L es completamente clara, considerando el contexto dado por las mismas reivindicaciones y las dependencias allí definidas.

Como debe reconocer el Examinador, la Nueva Reivindicación 11 (*correspondiente a la Reivindicación 10 originalmente presentada*) depende, entre otras, de la Nueva Reivindicación 3, la cual describe claramente el sitio de unión del enlazador escindible L a los compuestos moduladores de empalme. Específicamente, la Fórmula (VI-A) indica que L está <u>unido covalentemente</u> a un átomo de nitrógeno de la amina linear (*ver círculo rojo a continuación*):



Adicionalmente, es preciso notar que la Nueva Reivindicación 11 indica que el resto escindible en el enlazador escindible L puede unirse al átomo de nitrógeno en el modulador de empalme a través de una unidad espaciadora adicional. La Descripción originalmente presentada revela múltiples ejemplos de moléculas L-D que incorporan esta unión del enlazador L a los moduladores de empalme reivindicados utilizando las unidades espaciadores definidas (*Tabla 9 de la Descripción originalmente presentada*). Además, dicha memoria descriptiva también proporciona una descripción detallada de cómo hacer los conjugados enlazador-fármaco (L-D) reivindicados con esos espaciadores (Párrafos [952] a [981], [985], [986], y [1022] a [1023]. De este modo, el experto en la materia comprendería claramente el alcance de la Nueva Reivindicación 11 y cómo preparar construcciones L-D dentro del alcance de esa reivindicación.

Por todo lo anterior, es claro que la definición de la materia incluye todas las características esenciales de los compuestos y conjugados reivindicados, superando cualquier observación de claridad de su Despacho al respecto.

4.4. El Examinador manifiesta que las Reivindicaciones 11 y 14 originalmente presentadas no son claras ni son concisas porque incluyen términos/expresiones generales, tales como: "enlazador autoinmolable" y "enlazador autoescindible", los cuales abarcan una extensa gama de posibilidades, sugiriendo de forma imprecisa que la protección se extiende a otras posibles variaciones que no encuentran sustento en la descripción.

Frente a tal observación, deseo resaltar que tales términos resultan lo suficientemente claros y pueden ser comprendidos por el experto en la materia, siempre y cuando se tenga en cuenta el contexto de la invención. El Examinador debe reconocer que las reivindicaciones se redactan para un experto en la materia acostumbrado a trabajar en el campo técnico y que, por lo tanto, conoce perfectamente el significado de los términos que se utilizan en dicha área. De hecho, dicha persona entendería las definiciones y alcance de los términos de las reivindicaciones, basándose en el sentido técnico de los mismos términos y en el contexto dado por la Descripción de la invención.

Sin embargo, y sin reconocer la objeción del Examinador, el Solicitante ha modificado las reivindicaciones para (i) eliminar la Reivindicación 14 originalmente presentada y (ii) limitar el alcance de la Nueva Reivindicación 12 (*correspondiente a la Reivindicación 11 originalmente*

presentada) para especificar que es la unidad espaciadora, que une el resto escindible con el modulador de empalme, la que es auto-inmolante.

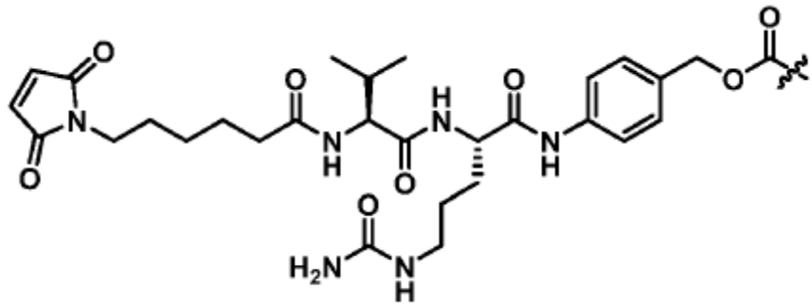
Frente a dicha caracterización, quisiera resaltar que la química de la autoinmolación se describe detalladamente en la Descripción originalmente presentada. Por ejemplo, en los párrafos [0340] a [0344], se proporciona una definición clara del alance del término "*auto-inmolante*", ejemplos de estructuras de unidades espaciadoras auto-inmolantes y la forma de unirlas al resto escindible. Por lo tanto, una persona experta en la materia podría entender qué estructura se entiende por un enlazador "*auto-inmolante*", incluidos los enlazadores auto-inmolantes pAB y pABC que se definen en reivindicaciones dependientes posteriores.

Por todo lo anterior, considero que todos los términos incluidos representan la mejor manera de describir las características técnicas de los compuestos y conjugados de la invención, y de ninguna manera restan claridad a las nuevas reivindicaciones. Así las cosas, solicito se retire cualquier objeción por claridad al respecto.

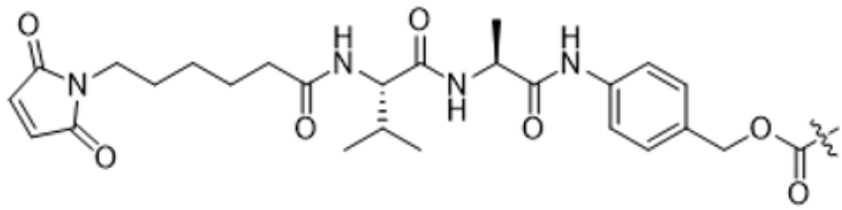
4.5. El Examinador también indica que las estructuras de la Reivindicación 17 originalmente presentada no se encuentran bien definidas, lo que dificulta su entendimiento.

Al respecto, quisiera mencionar que, al revisar los documentos subidos originalmente en la plataforma SIPI para el expediente de la divisional el 2 de mayo de 2024, se observa que -*efectivamente*- en el archivo correspondiente a las reivindicaciones la segunda figura de la Reivindicación 17 originalmente presentada está borrosa y poco clara. Parece ser que, al momento de convertir el documento en Word a su versión en PDF, la plataforma redujo la calidad de dicha imagen de manera involuntaria.

Como respuesta a lo anterior, me he cerciorado de que dicha imagen en la Nueva Reivindicación 15 se incluya de manera clara y completa. Asimismo, a continuación se reproducen tales estructuras, las cuales corresponden al enlazador completo ADL1 ("MC-Val-Cit-pABC") y al enlazador completo ADL6 ("MC-Val-Ala-pABC"), respectivamente.



ADL1 (“MC-Val-Cit-pABC”)



ADL6 (“MC-Val-Ala-pABC”)

En vista de lo anterior, se considera que se da respuesta a las observaciones de su Despacho y, por tanto, se solicita amablemente se retire cualquier objeción adicional al respecto.

4.6. Finalmente, el Examinador concluye que las expresiones “una célula que expresa HER2”, “una célula que expresa CD138, “*una célula que expresa EPHA2”, “una célula que expresa CEACAM5”, y “una célula que expresa STEAP1” en la Reivindicación 20 no son claras.*

Antes de proveer las claridades frente a dicha observación, quisiera muy respetuosamente señalar que los comentarios del Examinador parecen estar incompletos, pues no se indican las razones puntuales por la que las definiciones funcionales de las células a las que se dirige el anticuerpo del conjugado de anticuerpo-fármaco reivindicado no son claras.

Como se discutió directamente en la reunión del pasado 9 de diciembre de 2024, su Despacho confirmó que este tipo de definiciones debe evitar hacer referencia a usos terapéuticos y patologías relacionadas. En este sentido, los Examinadores de dicha reunión indicaron que una definición adecuada consiste en caracterizar las células diana por los receptores que se expresan en sus superficies y que son reconocidos por los correspondientes anticuerpos. La actual definición de la Reivindicación 20 originalmente presentada cumple con tal requisito, pues efectivamente define dichas células por tales receptores. De esta forma, no es clara la razón por la que tales expresiones se consideran poco claras.

Ahora bien, con el único propósito de rectificar la caracterización sugerida por su Despacho, el Solicitante modificó la Nueva Reivindicación 17 (*correspondiente a dicha Reivindicación 20 originalmente presentada*) para definir que los receptores definidos son de una célula neoplásica a la que se dirigen los anticuerpos de los conjugados reivindicados. De esta forma, no cabe duda de que la caracterización de dicha reivindicación es completamente válida y, por ende, se deben dar por superadas las objeciones de claridad correspondientes.

Con base en las anteriores explicaciones, considero entonces que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad, concisión, y suficiencia, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

En esta primera 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	US2017151341	*"Site specific her2 antibody drug conjugates"*	1 de junio de 2017

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

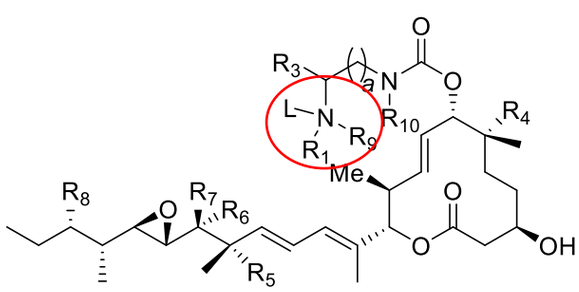
Ese Despacho considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 3 a 23 originalmente presentadas carece de Nivel Inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas del documento D2, podría modificar los compuesto de pladienolidas de fórmula (I) de D1 para incluir un enlazador escindible de modo que se puedan preparar conjugados con anticuerpos, para obtener de manera evidente los compuestos de la Reivindicación 3 originalmente presentada.

Sobre estas objeciones, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, las enseñanzas del arte previo no permiten derivar de manera evidente <u>todas y</u>

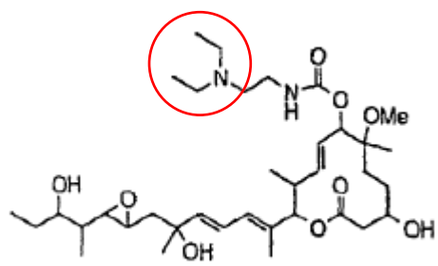
cada una de las características técnicas esenciales de los compuestos L-D y los conjugados de anticuerpo-fármaco que los comprenden de la invención, tal como se definen en el Capítulo Reivindicatorio Modificado que se presenta junto con este memorial.

Tal como se ha establecido a lo largo del trámite administrativo, la presente Solicitud comprende compuestos de Fórmula (VI), que son moduladores de empalme, definidos en las Nuevas Reivindicaciones 1 y 2. El alcance de la invención también incluye conjugados L-D, derivados de los compuestos de Fórmula (VI) (*Nuevas Reivindicaciones 3 a 15*) y conjugados de anticuerpo-fármaco (*ADC, por sus siglas en inglés*), derivados de los conjugados L-D reivindicados (*Nuevas Reivindicaciones 16 a 20*). Tal como reconoce el Examinador en su Concepto Técnico, los ADC de la presente Solicitud tienen actividad de empalme *in vitro*, afinidad de unión al complejo SF3b y actividad de inhibición contra células de cáncer de mama HCC1954 amplificadas por HER2.

Según el Concepto Técnico de Oficio No. **15696**, la única diferencia entre la materia de la Nueva Reivindicación 3 y los compuestos de los Ejemplos 87 y 26 de D1 (*ambos citados por el Examinador*) radica en que los compuestos de la invención pueden formar conjugados con anticuerpos a partir de compuestos que comprenden el fármaco (*modulador de empalme*) con un enlazador unido covalentemente a dicho compuesto (*posición de la supuesta única diferencia señalada con círculos rojos*):



Compuesto de Fórmula (VI-A) de la invención



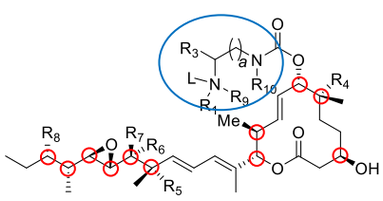
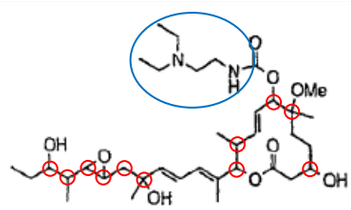
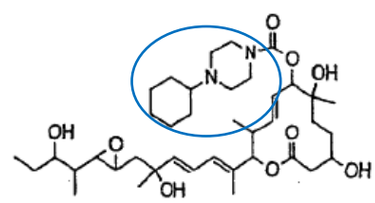
Compuesto del Ejemplo 134 de D1

Sin embargo, y contrario al análisis del Examinador, la anterior no es la única diferencia estructural entre los compuestos comparados. Como se discutió en la sección anterior, el documento D1 no enseña compuestos moduladores de empalme como se definen en la Nueva Reivindicación 1. D1 divulga compuestos de Fórmula (I), sales farmacológicamente aceptables e hidratos de los mismos y su uso como agentes terapéuticos para tratar el cáncer sólido.

Esos compuestos no sólo difieren estructuralmente, sino que están destinados a proporcionar una función diferente. Específicamente, D1 enseña que "*los compuestos de la presente invención*

suprimen la angiogénesis, en particular, suprime la producción de VEGF en una condición hipóxica". D1 enseña además que la actividad antitumoral de los compuestos está relacionada directamente con sus propiedades inhibidoras contra VEGF en lugar de por modulación de empalme como se reivindica (Párrafo [0006] de D1). Nada en D1 enseña el uso alternativo de los compuestos como moduladores de empalme, y mucho menos sugiere realizar cambios adicionales a los compuestos para llegar a las Nuevas Reivindicaciones para lograr la actividad moduladora de empalme.

Para comprender mejor las características estructurales distintivas de los conjugados modulador de empalme-enlazador de la Nueva Reivindicación 3, a continuación me permito reproducir la Fórmula (VI-A) de los compuestos de la invención y su comparación con los compuestos de los Ejemplos 87 y 26 de D1 que cita el Examinador en su Concepto Técnico.

Fórmula (VI-A) de la presente Solicitud	**Compuesto del Ejemplo 87 de D1**	**Compuesto del Ejemplo 26 de D1**
		

Como se puede observar y deducir de la anterior Tabla Comparativa, y contrario a las afirmaciones del Examinador, los compuestos 87 y 26 de D1 difieren de múltiples maneras de los compuestos reivindicados de Fórmula (VI), más allá de su incorporación en conjugados ADC a través de un enlazador escindible. Estas diferencias se encuentran principalmente en términos de sus sustituyentes, estereoquímica y función como moduladores de empalme.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (VI) de la Nueva Reivindicación 3 se caracterizan por un anillo de lactona de 12 miembros sustituido en la posición 7 por un éster unido a un género de sustituyentes de amina alifática (*ver círculo azul en la Tabla anterior*). Por el contrario, D1 divulga el compuesto 26 que está sustituido en la posición 7 con una piperazina unida a un grupo ciclohexilo. En otras palabras, el compuesto 26 de piperazina sustituida no cae dentro del género de aminas reivindicado por la presente Solicitud, ya que la piperazina es un grupo de amina heterocíclica. Además, los compuestos 26 y 87 no enseñan ninguna estereoquímica, y mucho

menos la combinación específica de los 11 estereocentros presentes en los compuestos reivindicados (*ver círculos rojos en la Tabla anterior*).

Aunado a todo lo anterior, nada en D1 provee una razón para modificar sus compuestos para añadir estas características faltantes. Más bien, D1 demuestra que los compuestos 26 y 87 proporcionan la función deseada para inhibir el VEGF. Por ejemplo, los compuestos de D1 mostraron fuertes actividades de supresión de la transcripción del VEGF, con valores de CI_{50} que bajaron a valores de un solo dígito en nM. De manera similar, los compuestos de D1 mostraron una fuerte actividad inhibidora sobre las células de cáncer de colon humano WiDr y el modelo tumoral en los Ejemplos 3 y 4, respectivamente. Como tal, una persona experta en la materia no tendría ninguna razón para modificar los compuestos divulgados de formas no probadas, y mucho menos para lograr otros beneficios funcionales no analizados en D1, como la actividad de modulación de empalme que se asocia a los compuestos de la presente invención.

De hecho, D1 no incluye ninguna enseñanza relacionada con el uso funcional de los compuestos, conjugados modulador de empalme-enlazador reivindicados, o los conjugados ADC correspondientes de los mismos para una modulación de empalme efectiva. En cambio, D1 se limita a enseñar inhibidores de VEGF (*factor de crecimiento endotelial vascular*) que bloquean la angiogénesis en células de cáncer de colon humano WiDr y en un modelo de tumor sólido humano (*Párrafo [0006] de D2*).

Por el contrario, los conjugados de las Nuevas Reivindicaciones se derivan de moduladores de empalme, lo que significa que su modo de acción es completamente diferente al de los inhibidores de VEGF. El Solicitante sostiene que un experto en la materia no esperaría que los compuestos de D1 tuvieran actividad de modulación de empalme, ya que D1 evalúa su efecto solo en la producción de VEGF.

Todo lo anterior implica que la persona del oficio medianamente versada en la materia tendría que realizar varios tipos diferentes de modificaciones a la molécula de Fórmula I de D1 para llegar a los compuestos y conjugados que se reclaman en la presente Solicitud. Dichas modificaciones no son sólo la simple inclusión de un enlazador escindible L, sino la asignación de centros de estereoquímica específica, y alteración de función biológica, entre otros.

Como lo reconocería también dicha persona, tales modificaciones no sería aleatorias ni rutinarias porque su ejecución tendría serias implicaciones en términos de distribución y configuración electrónica, repercutiendo considerablemente en la estabilidad, función, y comportamiento de la molécula como un todo. Por lo tanto, me permito manifestar que no existe ninguna motivación en los compuestos de D1 para ser modificados "*aleatoriamente*", y así obtener exactamente los mismos conjugados de moduladores de empalme-enlazador de la Nueva Reivindicación 3.

Considerando las anteriores deficiencias estructurales con D1 (*no todas reconocidas tal y como se explicó*), el Examinador afirma entonces que el documento D2 proveería las enseñanzas suficientes para subsanarlas y así obtener, de manera evidente, la materia reivindicada. Es decir, una persona versada en la materia podría fácilmente incluir un supuesto enlazador escindible en los compuestos de Fórmula (I) de D1.

Sin embargo, dicha *obviedad* no existe. De hecho, la persona experta en la materia tampoco encontraría la solución técnica correspondiente al mirar las enseñanzas de D2, **pues los compuestos de ese documento también difieren estructuralmente de la materia de la Nueva Reivindicación 3.**

El documento D2 divulga una serie de conjugados ADC dirigidos a HER2 conjugados con compuestos de auristatina, una clase no relacionada de agentes antimitóticos. En este sentido, D2 no sugiere los moduladores de empalme reivindicados, y mucho menos ningún tipo particular de enlazadores que serían adecuados para elaborar conjugados L-D funcionales o ADC derivados del modulador de empalme reivindicado de Fórmula (VI). Es más, D2 no sugiere que sus enlazadores serían útiles con ninguna otra clase de compuestos, y ciertamente no proporciona ninguna indicación de que los enlazadores deberían usarse con moduladores de empalme específicos de Fórmula (VI) que tampoco se enseñan en ninguna de los otros antecedentes citados por su Despacho. Además, D2 no sugiere diseñar conjugados L-D y ADC con moduladores de empalme, y mucho menos seleccionar particularmente el modulador de empalme reivindicado de Fórmula (VI) en lugar de las moléculas de auristatina alternativas divulgadas allí.

En este punto es importante insistir en dos aspectos importantes. Primero, de acuerdo con los mismos lineamientos para el examen de solicitudes de patente de la SIC, si se requieren pasos adicionales de corroboración o superación de obstáculos revelados por las propias enseñanzas, entonces el arte previo no revela la solución al problema (*sección 2.13.2*). Este es el caso del

presente análisis, dado que existen varias deficiencias estructurales, estereoquímicas, y funcionales que deben subsanarse al modificar los compuestos de D1, en base a las enseñanzas de un documento complementario, el cual provee estructuras completamente diferentes. Por esta razón, no hay motivación para combinar dichas divulgaciones y esperar obtener la misma solución técnica propuesta por la solicitud.

En segundo lugar, y como ya se explicó, la evaluación del Nivel Inventivo se debe basar en la ***motivación*** para realizar algún cambio y no únicamente en la ***capacidad*** para hacerlo. Es decir, para la evaluación del nivel inventivo se debe justificar el por qué la persona versada en la materia ***debería*** llevar a cabo alguna modificación a partir de las enseñanzas del arte previo (*por ejemplo cambiar algún residuo estructural o funcionalidad*), y no si ***podría*** hacerlo con la simple extracción de porciones estructurales similares, mas no idénticas.

Entonces, el análisis de la actividad inventiva no puede basarse en si la invención fue posible de alcanzar, pues aplicar el estándar de "*posibilidad de alcanzar*" haría que todas las invenciones no fueran patentables y que el sistema de patentes no funcionara. Sin embargo, la consideración relevante es lo que la persona experta habría hecho en la fecha de prioridad al estar motivada por conocimientos generales e indicaciones en el arte previo. Por lo tanto, llegar al objeto reivindicado de la presente solicitud, a la luz del arte previo, aún requiere un esfuerzo inventivo por parte del experto en la materia.

Parece ser, entonces, que el Examinador está realizando una evaluación "*en retrospectiva*" o *hindsight* del arte previo, ya que se estarían tomando deliberadamente funcionalidades en compuestos, como los del documento D2, para introducirlas en compuestos estructuralmente diferentes, como los de D1. Sin embargo, no se tienen en cuenta todas las otras deficiencias que deben ser subsanadas con respecto a las características estructurales y funcionales de los compuestos. De hecho, se omite completamente el hecho de que el documento D2 revela una clase completamente diferente de compuestos.

A partir de lo anterior, la persona versada en la materia no tendría motivación real para realizar dichas modificaciones ya que no hay información en el arte previo que: i) considere o resuelva las deficiencias estructurales adicionales entre los conjugados de moduladores de empalme-enlazador de la invención y los compuestos del documento D1, y ii) asegure que los mismos sean biológicamente funcionales con tales modificaciones.

En cuanto al efecto técnico de la invención, tal como reconoce el Examinador en su Concepto Técnico, la presente Solicitud demuestra que los compuestos, los conjugados L-D-, y los conjugados ADC de las Nuevas Reivindicaciones proporcionan una modulación del empalme eficaz (*Párrafos [0162] a [0181] de la Descripción actualmente presentada*). El Ejemplo 2 de la Solicitud muestra que los compuestos ejemplares de Fórmula (VI) se unen al complejo SF3b, modulan la actividad de empalme e inhiben el crecimiento de células de cáncer de mama HCC1954 amplificadas por HER2. De hecho, todos los compuestos probados se unieron específicamente al complejo SF3b y demostraron perfiles de unión adecuados (*Párrafos [0164] y [0164] y Tabla 14 de la Descripción actualmente presentada*).

Todos los compuestos probados también fueron activos en la modulación del empalme en el ensayo de pre-ARNm de Ad2.2. (*Párrafos [0165] a [0167] y Tabla 14 de la Descripción actualmente presentada*). Además, los compuestos probados inhibieron el crecimiento de células cancerosas, con valores de GI_{50} hasta el rango nanomolar bajo. (*Párrafo [0168] y Tabla 14 de la Descripción actualmente presentada*). Se muestran datos similares en la Solicitud para demostrar la potencia de los conjugados ADC derivados de los mismos compuestos de Fórmula (VI) (*Ejemplos 3 y 4, Tablas 11 a 18 de la Descripción actualmente presentada*). Por lo tanto, los resultados presentados por el Solicitante respaldan las propiedades de unión e inhibición mejoradas del alcance completo de los compuestos reivindicados de Fórmula (VI) como moduladores de empalme independientes y como conjugados ADC.

En este punto, quisiera resaltar que la existencia de un efecto técnico, sea inesperado o sorprendente, se considera como un <u>indicio</u> de la existencia de nivel inventivo (*según la misma Guía de evaluación de solicitudes de la SIC, numeral 2.13.5.3.1.*), **pero no es un determinante del mismo**. Es decir, la evaluación de dicho requerimiento se basa <u>exclusivamente</u> en determinar la obviedad de una invención a partir del arte previo, independientemente si existen efectos técnicos sorprendentes asociados con dicha configuración.

Para el presente caso entonces, los conjugados de moduladores de empalme-enlazador cubiertos por la Nueva Reivindicación 3 no sólo no se pueden derivar de manera obvia a partir de la información del arte previo, sino que también representan compuestos con actividad biológica demostrada y evidenciada individualmente, lo que constituye un claro indicio de que la invención tiene Nivel Inventivo.

Consecuentemente, **los documentos D1 y D2 no proveen las enseñanzas suficientes y claras que le permitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia, derivar de forma obvia, los conjugados de moduladores de empalme-enlazadores (L-D) de la Nueva Reivindicación 3, por lo que dicha materia goza de Nivel Inventivo sobre el Arte Previo**.

Ahora, su Despacho también alega *-de manera general-* que los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) de la Reivindicación 18 originalmente presentada carecen de actividad inventiva con respecto a D1, en vista del documento Puthenveetil et al. (2017).[1] En su opinión, sería obvio desarrollar los conjugados de anticuerpo-fármaco de la invención, pues dicho documento revela conjugados de anticuerpo HER2 específicos, en donde trastuzumab se une a los compuestos allí revelados a través de un enlazador escindible.

Frente a dicho análisis, quisiera manifestar muy respetuosamente mi desacuerdo y declarar que dichas conclusiones son completamente infundadas. Puthenveetil describe el desarrollo de un conjugado ADC dirigido a HER2 en un sitio específico conjugado con tailanstatina A, un inhibidor del espliceosoma que se caracteriza por ser "*una potente carga útil para los ADC conjugados con lisina*" (*Introducción en la página 2, línea 23 de Puthenveetil*). Específicamente, Puthenveetil describe que la potencia del conjugado ADC de tailanstatina en células cancerosas con expresión moderada de HER2 estaba "*vinculada exclusivamente al método de conjugación, <u>con conjugados de lisina mostrando una potencia mucho superior en comparación con los conjugados de cisteína</u>*" (*Resumen en la página 1, línea 6-7, énfasis añadido)*.

Por lo tanto, Puthenveetil enseña la conjugación de análogos de tailanstatina a través de un residuo de <u>lisina</u> a un anticuerpo (*o un fragmento de anticuerpo*). Sin embargo, Puthenveetil no sugiere utilizar un método de conjugación específico cuando se busca diseñar conjugados ADC con moduladores de empalme alternativos, y mucho menos seleccionar particularmente los moduladores de empalme-enlazadores reivindicados en lugar de las moléculas de tailanstatina alternativas enseñadas en el arte previo, o cualquier razón para conjugar esos moduladores de empalme-enlazadores a través de un resto maleimida y un residuo de cisteína.

[1] Durante el trámite administrativo de la Solicitud Parental (Exp. NC2020/0016137), dicho documento fue denominado D1.

Nuevamente, cualquier persona versada en la materia tendría la capacidad de obtener dichos conjugados, pero no tendría la motivación suficiente para hacerlo, considerando que los moduladores de empalme comprendidos son estructuralmente diferentes a aquellos divulgados en el arte previo, y no habría certeza del mantenimiento de la funcionalidad biológica con su inclusión en un conjugado ya revelado.

Consecuentemente, **los documentos D1 y D2, ni el artículo de Puthenveetil, tampoco proveen las enseñanzas suficientes y claras que le permitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia, derivar de forma obvia, los conjugados de anticuerpo-fármaco de la Nueva Reivindicación 16, por lo que dicha materia también goza de Nivel Inventivo sobre el Arte Previo**.

Por último, considero relevante mencionar que las Nuevas Reivindicaciones 4 a 15, y 17 a 20 también son inventivas, al ser reivindicaciones dependientes de forma directa o indirecta de las Nuevas Reivindicaciones 3 y 16.

VII. PETICIÓN

7.1. 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.

7.2. 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.

VIII. ANEXOS

8.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **20 reivindicaciones**; y

8.2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

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