

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2024/0006785

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. **15697**, 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, en donde la definición de los sustituyentes de la estructura de Fórmula (VIII) se ha ajustado según las divulgaciones de los párrafos [0440] a [0450] de la Descripción originalmente presentada.

- 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 de 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 (VIII) 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 R¹ 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.

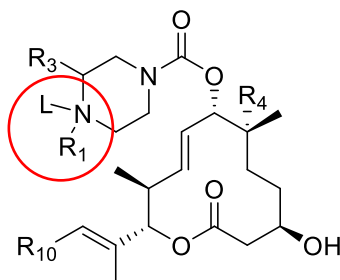
4.2. *El Examinador también nota que el término “al menos” en las Reivindicaciones 5, 9, 15 y 16 originalmente presentadas es impreciso y no limitativo.*

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 (VIII-A) indica que L está unido covalentemente a un átomo de nitrógeno del heterociclo de piperazina (*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 autoinmoleable” 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.

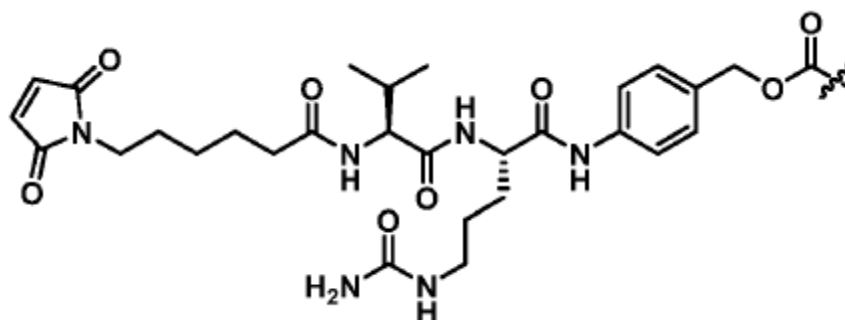
Frente a dicha caracterización, quisiera resaltar que la química de la autoinmolación se describe detalladamente en la Descripción originalmente presentada. Por ejemplo, en los párrafos [0340] a [0344], se proporciona una definición clara del alcance del término “*auto-inmolante*”, ejemplos de estructuras de unidades espaciadoras auto-inmolantes y la forma de unir las 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.

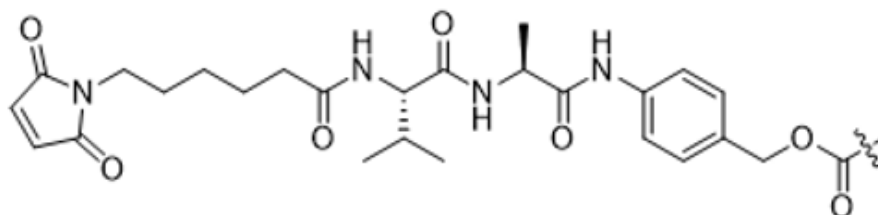
4.5. El Examinador también indica que las estructuras de la Reivindicación 17 originalmente presentada no se encuentran bien definidas, lo que dificulta su entendimiento.

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.

En vista de todos lo comentado hasta este punto, quisiera concluir expresando que el Capítulo Reivindicatorio modificado presentado junto con este Memorial es totalmente claro y conciso al reclamar los moduladores de empalme de Fórmula (VIII) y los conjugados de moduladores de empalme-enlazadores (L-D) y de anticuerpo-fármaco (ADC), cumpliendo así con los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, quisiera resaltar que, tal y como reconoce el Examinador en su Concepto Técnico Nro. **15697**, dicha materia no se encuentra divulgada ni anticipada por ningún documento del arte previo a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad. Por lo tanto, la presente solicitud **cumple a cabalidad con los requisitos de Novedad, Nivel Inventivo, y Aplicación Industrial**, y es merecedora del privilegio de patente solicitado.

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.

VI. ANEXOS

- 6.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **20 reivindicaciones**; y
- 6.2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

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