

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-FÁRMACO MODULADOR DE EMPALME ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS ONCOLÓGICAS”

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

**Fecha de solicitud:** 22 de diciembre de 2020

**RESPUESTA A TERCER 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. **15694**, 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 actualmente presentado,<sup>1</sup> en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- La **Nueva Reivindicación 1** corresponde a la Reivindicación 2 actualmente presentada, en donde se ha reorganizado la definición de los sustituyentes de los compuestos de Fórmula (III). Particularmente, se trasladó al principio de la reivindicación la definición del sustituyente Z”, de modo que su caracterización se presente antes de la definición de los

<sup>1</sup> Como reconoce el Examinador en su Concepto Técnico, el Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado (es decir, el estudiado) corresponde al presentado el 13 de octubre de 2023, como respuesta al Primer Examen de Fondo de Oficio No. 9264.

sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$ , los cuales hacen parte de dicha estructura heterocíclica. Asimismo, se esclareció que el sustituyente  $R^2$  es un enlazador escindible L que comprende un resto escindible, el cual *-a su vez-* puede ser un resto peptídico o de glucuronida escindibles. Dichas aclaraciones son meramente formales y encuentran pleno sustento en las mismas características técnicas de la reivindicación original.

- La **Nueva Reivindicación 2** corresponde a la Reivindicación 3 actualmente presentada, en donde también se reorganizó la definición de los sustituyentes de los compuestos de Fórmula (III), según las modificaciones introducidas en la Nueva Reivindicación 1. De esta forma, se trasladó al principio de la reivindicación la definición del sustituyente  $Z''$  y se eliminó la definición del sustituyente  $R^2$  para que no fuera redundante (*al ser reivindicación dependiente, se entiende que dicha definición de  $R^2$  es la misma que está en la Nueva Reivindicación 1*). Dichas aclaraciones son meramente formales y encuentran pleno sustento en las mismas características técnicas de la reivindicación original.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 3 y 4** corresponden a las Reivindicaciones 22 y 23 actualmente presentadas, en donde además se incluyó la definición del enlazador escindible L, según la caracterización de la Nueva Reivindicación 1.
- La **Nueva Reivindicación 5** corresponde a la Reivindicación 4 actualmente presentada, cuya redacción se modificó para esclarecer la caracterización del resto escindible del enlazador escindible L en la modalidad donde dicho resto es un péptido escindible. Dicha modificación también es meramente formal y tiene sustento en las mismas características técnicas de la reivindicación original.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 6 y 7** corresponden a las Reivindicaciones 5 y 6 actualmente presentadas.
- La **Nueva Reivindicación 8** corresponde a la Reivindicación 7 actualmente presentada, cuya redacción también se modificó para esclarecer la caracterización del resto escindible del enlazador escindible L en la modalidad donde dicho resto es una glucuronida escindible. Dicha modificación también es meramente formal y tiene sustento en las mismas características técnicas de la reivindicación original.

- La **Nueva Reivindicación 9** corresponde a la Reivindicación 8 actualmente presentada, en donde se eliminó un término en inglés que había sido involuntariamente incluido en la reivindicación y se especificó el tipo de glucuronidasa que escinde el resto de glucuronida de la Nueva Reivindicación 8.
- La **Nueva Reivindicación 10** corresponde a la Reivindicación 9 actualmente presentada, en donde se especificó que el enlazador allí descrito es el enlazador escindible L definido en las Nuevas Reivindicaciones anteriores.
- La **Nueva Reivindicación 11** corresponde a la Reivindicación 10 actualmente presentada.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 12 y 13** corresponden a las Reivindicaciones 11 y 12 actualmente presentadas, en donde se especificó que el enlazador allí descrito es el enlazador escindible L definido en las Nuevas Reivindicaciones anteriores.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 14 y 15** corresponden a las Reivindicaciones 13 y 14 actualmente presentadas.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 16 a 19** corresponden a las Reivindicaciones 16 a 19 actualmente presentadas.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 20 y 21** corresponden a las Reivindicaciones 20 y 21 actualmente presentadas, en donde se especificó que el enlazador allí descrito es el enlazador escindible L definido en las Nuevas Reivindicaciones anteriores.
- La **Nueva Reivindicación 22** corresponde a la Reivindicación 24 actualmente presentada, en donde se especificaron características técnicas adicionales de los elementos del conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I). Particularmente, se especificó la naturaleza y posicionamiento de los elementos del grupo -L-D. Dichas limitaciones son meramente formales y encuentran pleno sustento en las mismas características técnicas de la reivindicación original
- La **Nueva Reivindicación 23** corresponde a una combinación de las características técnicas de las Reivindicaciones 25 y 26 actualmente presentadas, de modo que se define una modalidad de enlace particular del conjugado anticuerpo-fármaco reivindicado.

- Las **Nuevas Reivindicaciones 24 a 26** corresponden a las Reivindicaciones 31 a 33 actualmente presentadas, en donde se ha reemplazado la expresión “y/o” por la conjunción “o” en la caracterización estructural del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del conjugado reivindicado.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 27 y 28** corresponden a las Reivindicaciones 34 y 35 actualmente presentadas.
- La **Nueva Reivindicación 29** corresponde a la Reivindicación 36 actualmente presentada, , en donde se ha reemplazado la expresión “y/o” por la conjunción “o” en la caracterización estructural del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del conjugado reivindicado.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 30 a 32** corresponden a las Reivindicaciones 37 a 39 actualmente presentadas.

Según todo lo anterior, las **Reivindicaciones 1, 15, y 27 a 30** del Capítulo Reivindicatorio actualmente 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 32 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 A LAS REIVINDICACIONES CON MATERIA RELATIVA A UN USO**

En esta oportunidad, el Examinador manifiesta que la materia de las Reivindicaciones 27 a 30 actualmente presentadas 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 tales reivindicaciones no se relacionan 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, las Reivindicaciones 27 a 30 actualmente presentadas fueron eliminadas 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.

### **III. 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:

*3.1. El Examinador manifiesta que la Reivindicación 1 actualmente presentada no es clara porque la ubicación de los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  no es evidente en la estructura de los compuestos de Fórmula (III), sino hasta que son presentados en la definición del sustituyente  $Z''$ .*

Frente a esta observación, y de acuerdo con las sugerencias de su Despacho, quisiera resaltar que *-tal como se describió en el Numeral I del presente Memorial-* las Nuevas Reivindicaciones 1 y 2 se modificaron para definir la estructura del heterociclo  $Z''$  antes de los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ . De este modo, se presenta la ubicación de dichos sustituyentes en la estructura de los compuestos de Fórmula (III), dándole claridad a la caracterización correspondiente. Así las cosas, se considera que se acata la sugerencia del Examinador al respecto y, por ende, se supera cualquier objeción al respecto.

3.2. *El Examinador informa que las Reivindicaciones 1 a 4 y 7 actualmente presentadas son redundantes, puesto que incluyen la expresión “(...) R<sup>2</sup> es el enlazador escindible L que comprende un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible (...)”.*

De acuerdo con las recomendaciones de su Despacho, quisiera manifestar que el Solicitante modificó las reivindicaciones objetadas para eliminar la definición redundante de R<sup>2</sup> y, así, establecer una caracterización clara de la estructura del enlazador escindible L asociado con dicho sustituyente R<sup>2</sup>. De este modo, la definición principal del sustituyente quedó en la Nueva Reivindicación 1, la cual establece que dicho sustituyente es “(...) un enlazador escindible L que comprende un resto escindible, en donde el resto escindible es un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible (...)”.

Por su parte, la definición repetida para el sustituyente R<sup>2</sup> fue eliminada de la Nueva Reivindicación 2, y en las Nuevas Reivindicaciones 5 y 8 se establecieron definiciones para el resto escindible del enlazador escindible L según modalidades en donde es dicho resto es un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible. De esta forma, en ninguna de las Nuevas Reivindicaciones se repiten definiciones de los sustituyentes y sólo se especifican características adicionales de modalidades particulares para el enlazador escindible L de los compuestos reivindicados.

Así las cosas, también se considera que se acata la sugerencia de su Despacho y, por ende, se supera cualquier objeción al respecto.

3.3. *El Examinador considera que las Reivindicaciones 15, 17, 19 actualmente presentadas no son concisas, ya que incluyen definiciones para el enlazador L y la unidad espaciadora que supuestamente no definen correctamente la estructura de L y contienen “un número indeterminado de estructuras posibles” dentro de estas definiciones.*

Frente a tal observación, y como se describió en el Numeral I del presente Memorial, quisiera primero resaltar que la Reivindicación 15 actualmente presentada ya no hace parte del Pliego Reivindicatorio Modificado. Por lo tanto, cualquier observación frente a la materia de dicha reivindicación debe darse por superada.

Ahora y de conformidad con la discusión sostenida con su Despacho el pasado 9 de diciembre de 2024, también quisiera manifestar que las definiciones del “*enlazador L*” en las Nuevas Reivindicaciones 17 y 19 (*basadas en las Reivindicaciones 17 y 19 actualmente presentadas*) son completamente claras y concisas, considerando el contexto dado por las mismas reivindicaciones y las dependencias allí definidas.

Tal y como se explicó en la reunión sostenida con su Despacho el pasado 9 de diciembre de 2024, las Nuevas Reivindicaciones 17 y 19 proveen características técnicas adicionales sobre el punto de unión o enlace del modulador de empalme reivindicado con los anticuerpos del conjugado anticuerpo-fármaco de la invención. Tal como se define en la Nueva Reivindicación 1, dicho punto se define en el sustituyente R<sup>2</sup> del anillo Z” de la estructura de Fórmula (III) como un “*enlazador escindible L que comprende un resto escindible, en donde el resto escindible es un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible*”.

Dicha definición para el enlazador escindible L es aún más limitada con las características técnicas adicionales definidas en las Nuevas Reivindicaciones 5 a 19. Así las cosas, el alcance de la invención no cubre cualquier tipo de enlazador escindible L, sino únicamente uno en el que:

- El resto escindible del enlazador escindible L es un péptido escindible por una enzima (*Nueva Reivindicación 5*),
  - o y en donde dicho resto peptídico escindible comprende valina-citrulina (Val-Cit), valina-alanina (Val-Ala), ácido glutámico-valina-citrulina (Glu-Val-Cit) o alanina-alanina-asparagina (Ala-Ala-Asn) (*Nueva Reivindicación 6*), o
    - preferiblemente, valina-citrulina (Val-Cit) o valina-alanina (Val-Ala) (*Nueva Reivindicación 7*).
- El resto escindible del enlazador escindible L es una glucuronida escindible por una glucuronidasa (*Nueva Reivindicación 8*),
  - o la cual es  $\beta$ -glucuronidasa (*Nueva Reivindicación 9*).
- El enlazador escindible L comprende un resto maleimida (Mal) (*Nueva Reivindicación 10*),
  - o en donde dicho resto Mal comprende un maleimidocaproílo (MC) (*Nueva Reivindicación 11*).

- El enlazador escindible L también comprende una unidad espaciadora, en donde la unidad espaciadora comprende un resto de polietilenglicol (PEG), en donde el resto de PEG es  $-(\text{PEG})_m-$  y  $m$  es un número entero de 1 a 10 (*Nueva Reivindicación 12*), o en donde la unidad espaciadora comprende un resto alquilo, en donde el resto alquilo es  $-(\text{CH}_2)_n-$  y  $n$  es un número entero de 1 a 10 (*Nueva Reivindicación 13*),
  - o en donde la unidad espaciadora comprende un resto maleimida (Mal) (“Mal-unidad espaciadora”) (*Nueva Reivindicación 14*),
    - y en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un maleimidocaproílo (MC) (*Nueva Reivindicación 15*).
- El resto escindible del enlazador escindible L está directamente unido al modulador de empalme a través de una unidad espaciadora (*Nueva Reivindicación 16*),
  - o **en donde la unidad espaciadora es auto-inmolante (*Nueva Reivindicación 17*)**,
    - la cual comprende un p-aminobenciloxicarbonilo (pABC) (*Nueva Reivindicación 18*),
      - **y en donde dicho pABC une el resto escindible al modulador de empalme (*Nueva Reivindicación 19*)**.
- El enlazador escindible L comprende Val-Cit-pABC o Val-Ala-pABC (*Nueva Reivindicación 20*) o MC-Val-Cit-pABC (*Nueva Reivindicación 21*).

Toda la anterior jerarquía estructural en la definición del enlazador escindible L de las Nuevas Reivindicaciones dependientes claramente indica que no se trata de cualquier enlazador existente en la naturaleza, ni mucho menos de una “*una cantidad indeterminada de posibles estructuras*”. Por el contrario, es una estructura única, definida por diferentes modalidades según su naturaleza peptídica o glucuronida, que es completamente concisa.

Así las cosas, las Nuevas Reivindicaciones 17 y 19 sólo definen una versión de dicho enlazador escindible L, que *-en últimas-* corresponde y cae bajo el alcance de la definición provista en la características del sustituyente R<sup>2</sup> de la Nueva Reivindicación 1.

Es preciso notar también que la unidad espaciadora mencionada en la Nueva Reivindicación 16 (*de la que depende la Nueva Reivindicación 17*) se refiere a un segundo espaciador que une el resto escindible al modulador de empalme. En este sentido, no se refiere al primer espaciador

que une el resto Mal en el enlazador escindible L al resto escindible (*esa primera unidad espaciadora está definida en las Nuevas Reivindicaciones 12 a 15*). Por lo tanto, la segunda unidad espaciadora (*definida por las Nuevas Reivindicaciones 16 a 19*) no tiene la misma estructura química y función que la primera unidad espaciador mencionadas en las Nuevas Reivindicaciones anteriores.

En vista de todo lo anterior, queda claro que las Nuevas Reivindicaciones establecen correctamente la estructura del enlazador escindible L, limitando significativamente el número de posibles estructuras derivadas de dicha definición. Por lo tanto, amablemente se solicita se considere como retire cualquier objeción de claridad o concisión al respecto.

3.4. *El Examinador también indica que la Reivindicación 24 actualmente presentada no es clara, ya que no define adecuadamente el grupo -L-D.*

Sin admitir la pertinencia de la observación y con el único propósito de facilitar el trámite de la Solicitud, quisiera notar que la Nueva Reivindicación 22 (*correspondiente a la Reivindicación 24 actualmente presenta*) fue modificada para indicar que el grupo -L-D es “*un conjugado enlazador-fármaco, en donde D es un modulador de empalme, L es un enlazador escindible que comprende un resto escindible, y L está covalentemente unido a D, y en donde -L-D comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21*”.

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 también se solicita se considere como superada cualquier objeción de claridad al respecto.

3.5. *Finalmente, el Examinador afirma que las Reivindicaciones 31 a 33 y 36 actualmente presentadas no son claras porque incluyen el término “y/o”, el cual no permite distinguir las características esenciales a proteger.*

Sin admitir la pertinencia de la observación y con el único propósito de facilitar el trámite de la Solicitud, quisiera notar que las Nuevas Reivindicaciones 24 a 26 y 29 fueron modificadas para reemplazar el término “y/o” por la disyunción “o”, según las modalidades de protección que el Solicitante desea obtener. De esta forma, ninguna de las reivindicaciones se caracteriza con conectores no limitativos y ninguna de las características esenciales se define de manera opcional.

Con base en las anteriores explicaciones y modificaciones, 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.

#### **IV. EN CUANTO A LA FALTA DE SUSTENTO DE LA DESCRIPCIÓN**

Según el Concepto Técnico de Oficio No. **15694**, la Descripción actualmente presentada no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla. Esto debido a que las definiciones de anticuerpos, moduladores de empalme y enlazadores supuestamente comprenden una gran cantidad de alternativas que no están respaldadas en la solicitud. Lo anterior simultáneamente supone a una carga excesiva tras prueba y error de la persona capacitada en la materia para reproducir la invención.

Ante tales observaciones, quisiera muy respetuosamente manifestar mi desacuerdo con su Despacho y señalar que todas las características de los compuestos y conjugados reivindicados se describen de forma clara y completa en la Memoria Descriptiva, tal como se presentó originalmente. Sin embargo, y con el único propósito de facilitar el trámite de la Solicitud, el Solicitante ha decidido limitar el alcance de protección a la materia definida en la Reivindicación 2 actualmente presentada (*Nueva Reivindicación 1, según las modificaciones descritas en el Numeral I del presente Memorial*), lo cual representa una *generalización razonable* de la materia ejemplificada.

Como su Despacho podrá verificar, al menos 18 compuestos ejemplificados en la Descripción caen dentro de la Fórmula Markush definida en dicha Nueva Reivindicación 1. Específicamente, los 18 compuestos tienen una variedad de sustituyentes en las posiciones R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>, que abarcan el alcance de dicha Nueva Reivindicación y demuestran una función retenida a través de sustituciones en esas posiciones. Por lo tanto, los compuestos ejemplificados respaldan completamente el alcance de la Fórmula (III) recitada en la Nueva Reivindicación 1.

De acuerdo con los anteriores comentarios, me permito manifestar que la Descripción actualmente presentada describe de manera clara y suficiente la caracterización estructural y funcional de los compuestos y conjugados reivindicados, cumpliendo así con las disposiciones del

Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000. Por lo tanto, solicito a ese Despacho retire cualquier objeción por falta de sustento al respecto.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

| Nro. | Documento    | Título                                                                  | Fecha de publicación    |
|------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| D2   | EP1508570    | "Novel physiologically active substances"                               | 23 de febrero de 2005   |
| D4   | US2008280288 | "Assay Method to Predict Sensitivity of Cancer Cell to Anticancer Drug" | 13 de noviembre de 2008 |

Tal como lo manifiesta el Examinador en el Concepto Técnico de Oficio No. **15694**, *"(...) se corrige la denominación de los respectivos documentos citados (...)" (Página 8 del Concepto Técnico de Oficio No. 15694)*. Por lo tanto, se entiende que el documento D2 citado en esta instancia es el mismo citado en el Segundo Examen de Fondo (*Oficio No. 20940*) como D1. Por su parte, también se entiende que el documento D4 es un nuevo documento que no había sido citado en exámenes anteriores.

VI. EN CUANTO A LAS INCONGRUENCIAS TÉCNICAS EN EL ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD QUE AÚN PERSISTEN

A pesar de que su Despacho confirmara que se resolvieron las incongruencias técnicas resaltadas en la respuesta al anterior Examen de Fondo (*Oficio No. 20940*), quisiera muy respetuosamente manifestar que en este nuevo Concepto Técnico aún persisten falencias en el análisis de Nivel Inventivo, pues (i) no se consideró la totalidad de las reivindicaciones independientes del pliego estudiado (*tal como ocurrió en la segunda instancia*), y (ii) se presentaron conclusiones contradictorias frente a los méritos de patentabilidad de la invención.

6.1. Su Despacho no consideró la totalidad de reivindicaciones del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado y no estudió por separado el Nivel Inventivo de todas las Reivindicaciones Independientes.

Según la página 11 del Concepto Técnico de Oficio No. **15694**, este tercer estudio de patentabilidad se basó en el “(...) capítulo reivindicatorio presentado el 13 de octubre de 2023 bajo el número NC2023/0013551”. Como su Despacho puede corroborar, ese pliego está constituido por las 39 reivindicaciones modificadas como respuesta al Primer Examen de Fondo de Oficio No. 9264.

Como se explicó en la respuesta anterior, tales reivindicaciones están dirigidas a proteger los conjugados de anticuerpo-fármaco modulador de empalme y la materia asociada a dichos compuestos. En este sentido, las Reivindicaciones 1 a 24 actualmente presentadas definen un compuesto de Formula III (*moduladores de empalme*), 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 dichos compuestos o conjugados.

En la página 7 del Concepto Técnico de Oficio No. **15694**, el Examinador presenta la conclusión de su análisis, e indica que únicamente las Reivindicaciones 1 a 34 actualmente presentadas son afectadas por Nivel Inventivo en vista de las enseñanzas de D2 y D4:

**7. Conclusión**

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

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D2   | EP1508570    | 1-34                       | Nivel inventivo      |
| D4   | US2008280288 | 1-34                       | Nivel inventivo      |

Parece ser que el Examinador *-nuevamente-* omitió de su examen materia independientemente definida, sin razón aparente. Como se abordó en la reunión del pasado 9 de diciembre de 2024, por un lado, y sabiendo que el conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I) se define en las Reivindicaciones 27 a 37 actualmente presentadas, el Examinador dejó por fuera del análisis tres reivindicaciones, que definen receptores diana del anticuerpo incluido en el conjugado<sup>2</sup>. Por otro lado, tampoco emitió observación alguna sobre las composiciones que comprenden los compuestos y conjugados definidos en el resto de las reivindicaciones independientes.

<sup>2</sup> Es preciso notar que las Reivindicaciones 35 a 37 actualmente presentadas que no se incluyeron en el estudio no fueron objetadas por falta de claridad o exclusión de patentabilidad.

Al respecto, el Examinador sí menciona que, “(...) respecto a las incongruencias técnicas del concepto técnico, el nuevo examen de patentabilidad afecta las reivindicaciones 1 a 34, que son las que describen las consideraciones técnicas de la solicitud tanto por novedad como por nivel inventivo” (Página 8 del Concepto Técnico de Oficio No. **15694**). Sin embargo, a partir de dicho enunciado tampoco son claras las razones por las que decide omitir materia que (i) se relaciona con el objetivo inventivo principal, y (ii) se define de manera independiente. Además, dicho razonamiento es aún más confuso al indicar que se considera parcialmente la totalidad de reivindicaciones tanto por novedad como por nivel inventivo, cuando la tabla de conclusiones (y las comparaciones del mismo Concepto Técnico) sólo evidencian un análisis de la altura inventiva de la solicitud. Como se tratará a continuación, el Examinador en ninguna parte hace un análisis de Novedad pertinente, según los lineamientos vigentes establecidos por su Despacho.

Quisiera de nuevo traer a colación que, 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 en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad (...)” (énfasis agregado).

Entonces, su Despacho debió haber (i) incluido en el análisis de Nivel Inventivo del conjugado anticuerpo-fármaco las Reivindicaciones 35 a 37 actualmente presentadas, y (ii) analizado por separado las características de las Reivindicaciones 38 y 39 actualmente presentadas, incluyendo la comparación y argumentación correspondiente para soportar su conclusión de incumplimiento de los méritos de patentabilidad.

6.2. *Su Despacho también emitió conclusiones contradictorias sobre la patentabilidad de la invención, pues alega un incumplimiento por falta de Novedad cuando el único enfoque del análisis es la falta de Nivel Inventivo.*

Retomando nuevamente las conclusiones de la página 7 del Concepto Técnico de Oficio No. **15694**, es claro que su Despacho únicamente emitió su opinión sobre el Nivel Inventivo de las Reivindicaciones 1 a 34 actualmente presentadas, considerando los documentos **D2** y **D4**. Sin

embargo, en varias oportunidades a lo largo del concepto, el Examinador establece que la invención no es novedosa en vista del documento D1. Por ejemplo, en la página 8 del Concepto Técnico, especifica puntualmente que:

- “(...) Se considera dar por superada la falta de novedad debido a la pertinencia de D2, **pero se debe considerar pertinente D1, afectando su novedad**, ya que si bien no divulga la formación de un conjugado anticuerpo-fármaco, sí divulga el uso como antitumoral de la estructura de tipo pladienolida divulgada en la solicitud (...)”.
- “(...) Si bien no se divulgan todas y cada una de las enseñanzas de la solicitud en los **documentos citados**, la falta de claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones 1 a 39, y principalmente de las reivindicaciones 1 a 33, **afectan la diferenciación de la solicitud respecto a D1**, principalmente sobre la estructura de la fórmula (III) (...)”.
- “(...) se considera **pertinente citar D1 como documento que afecta tanto la novedad como el nivel inventivo de la solicitud en estudio** (...)”.

Como se señaló y manifestó en la discusión con su Despacho del pasado 9 de diciembre de 2024, estas conjeturas acarrearán serios problemas para la validez del análisis de patentabilidad del presente Concepto Técnico. Primero, en ninguna parte del Oficio No. 15694 se especifica cuál es el documento D1. Asumiendo que el Examinador consideró la denominación apropiada del arte previo citado -como indicó en esta oportunidad-, se entiende que dicho documento D1 es aquel citado en el Primer Examen de Patentabilidad, de Oficio No. 9264 del 30 de mayo de 2023:

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de junio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento                         | Título                                                                                                                                    | Fecha de publicación |
|------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | Puthenveetil, S., et al. PLOS ONE | “Multivalent peptidic linker enables identification of preferred sites of conjugation for a potent thialanstatin antibody drug conjugate” | 30 de mayo de 2017   |

Considerando tal designación, el Examinador debió haber incluido dentro de este tercer Concepto Técnico una sección del Examen de Patentabilidad, en donde se presenten la comparación y

argumentación correspondiente que soporten la falta de Novedad de la invención (*tal como ocurrió en instancias anteriores*). Sin tener certeza sobre las bases para dicha afectación del mérito de patentabilidad, se conculca el derecho al *Debido Proceso* del Solicitante. De esta manera, no hay forma de proveer argumentación a favor del carácter novedoso de la invención, sin contar desde un principio con las objeciones puntuales que desvirtúan dicha novedad.

Ahora, omitiendo el hecho de que su Despacho no presentó los argumentos correspondientes, las conjeturas del Examinador frente al requisito de Novedad también son contradictorias por *-al menos-* las siguientes razones:

1. El mismo Examinador indica que el documento D1 “(...) *no divulga la formación de un conjugado anticuerpo-fármaco* (...)”, pero “(...) *sí divulga el uso como antitumoral de la estructura de tipo pladienolida divulgada en la solicitud* (...)”. Dado que la presente invención **no reclama el uso de la estructura de tipo pladienolida** que dice el Examinador, no se entiende por qué la divulgación de su uso es suficiente enseñanza para afectar la novedad de compuestos con estructuras diferentes. Además, si no se divulgan todas y cada una de las características técnicas de dichos compuestos, ¿por qué sus enseñanzas son relevantes para la novedad<sup>3</sup> de la Solicitud?
2. Si bien es posible que el Examinador considere pertinente nuevamente presentar observaciones de novedad frente a nuevos resultados de búsqueda, no es tampoco claro por qué no se presentaron los argumentos de novedad correspondientes en una sección aparte. Es más, ¿por qué no se justificó el cambio de posición y opinión de su Despacho, considerando que en instancias anteriores *-por ejemplo, en el Segundo Concepto Técnico de Oficio No. 20940 del 21 de diciembre de 2023, página 9-* se dieron por superadas las objeciones por novedad con respecto al mismo documento D1?:

---

<sup>3</sup> Como es ampliamente conocido en el ámbito y contexto de las patentes, 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 (*Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.*)

Con respecto a la novedad, el solicitante sostiene que el documento D1 (Puthenveetil S., et al PLOS ONE, 2017), no desvirtúa la novedad ni la actividad inventiva de la invención reivindicada. Se sostiene que D1 no aborda de manera específica los elementos esenciales de la invención, como los compuestos enlazadores-fármaco y los conjugados anticuerpo-fármaco que incorporan dichos compuestos. Se destaca la ausencia de menciones sobre conceptos de conjugación de compuestos, la falta de orientación respecto a la selección de enlazadores y la omisión de referencias a conectores escindibles. Además, se enfatiza que la presente solicitud no solo identifica enlazadores escindibles apropiados, sino que también proporciona beneficios asociados con su uso en la administración de compuestos terapéuticos mediante anticuerpos en el formato de conjugado anticuerpo-fármaco. La argumentación se respalda mediante referencias específicas a párrafos del capítulo descriptivo que detallan la eficiencia sorprendente y la conservación de la actividad de carga útil in vitro e in vivo al seleccionar puntos de unión específicos. En conjunto, el argumento presenta una defensa convincente, demostrando cómo la invención reivindicada supera lo revelado en D1 y, por ende, es novedosa respecto al estado previo citado.

De la manera más respetuosa quisiera señalar entonces que todo lo anterior es prueba fehaciente de que el análisis de patentabilidad sigue ejecutándose por fuera y en contradicción de las pautas establecidas por la práctica y legislación local, **careciendo completamente de seriedad y validez.**

Ahora bien, con el único propósito de (i) esclarecer dentro del trámite administrativo, (ii) reiterar la posición inicial de su Despacho frente a dicho documento D1, y (iii) sin reconocer las conclusiones contradictorias de este Concepto Técnico, quisiera nuevamente manifestar que **las enseñanzas del documento D1 no divulgan ni anticipan todas y cada una de las características técnicas de la invención.**

Como se explicó detalladamente en instancias anteriores, por ejemplo en la Respuesta al Primer Examen de Fondo presentada el 10 de octubre de 2023, D1 divulga el desarrollo de un conjugado de anticuerpo-fármaco (*ADC, por sus siglas en inglés*) que se dirige 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 D1*).

Por lo tanto, D1 enseña la conjugación de análogos de tailanstatina a través de un residuo de lisina con un anticuerpo (*o un fragmento de anticuerpo*). Sin embargo, D1 no enseña ninguno de los moduladores de empalme reivindicados en las Nuevas Reivindicaciones 1 a 21 ni los conjugados con dichos moduladores de las Nuevas Reivindicaciones 22 a 30. Por lo tanto, este arte previo no divulga ni anticipa todos los elementos de los conjugados de modulador de

empalme-enlazador reivindicados o los conjugados de anticuerpo-fármaco que se definen en el Nuevo Capítulo Reivindicatorio aquí presentado.

## **VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO**

En esta tercera oportunidad, y considerando el contenido principal del Concepto Técnico (*y no las confusas y contradictorias conjeturas anteriormente descritas*), su Despacho considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 34<sup>4</sup> actualmente presentadas carece de Nivel Inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D2 y D4. Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas del documento D4, podría incluir un resto de piperazina como enlazador escindible, covalentemente unido a los compuestos de pladienolidas de Fórmula (I) de D2,<sup>5</sup> para obtener de manera evidente los compuestos de la Reivindicación 1 actualmente presentada. De esta manera, se descartaría cualquier actividad inventiva por parte del Solicitante.

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 todas y cada una de las características técnicas esenciales de los moduladores de empalme y, mucho menos, de 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 (III), que son conjugados modulador de empalme-enlazador, definidos en las Nuevas Reivindicaciones 1 a 21. El alcance de la invención también incluye conjugados de anticuerpo-fármaco (*ADC, por sus siglas en inglés*), que son derivados de los compuestos reivindicados de Fórmula (III) mediante conjugación con un anticuerpo (*Nuevas Reivindicaciones 22 a 30*). Los ADC de la presente Solicitud se producen mediante la conjugación de un resto maleimida de un enlazador derivado de maleimida con residuos de cisteína en un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno. Los compuestos de Fórmula (III) y sus conjugados ADC correspondientes tienen *-tal como reconoce el Examinador en su Concepto Técnico-* actividad de

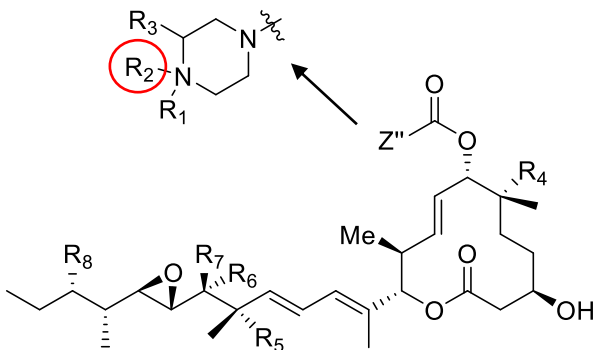
---

<sup>4</sup> Como se estableció, se debieron considerar las Reivindicaciones 1 a 39 actualmente presentadas en dicho análisis de patentabilidad.

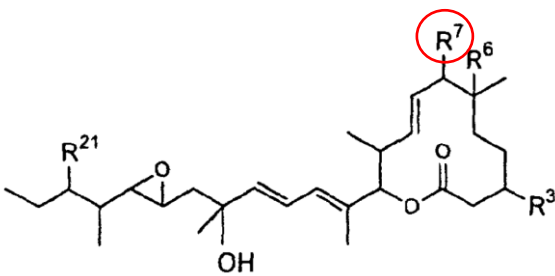
<sup>5</sup> El Concepto Técnico parece tener otro error tipográfico pues, en la página 6 del Oficio No. **15694**, el Examinador indica que son las pladienolidas de Fórmula (I) de D1, cuando en realidad el arte previo más cercano establecido es el documento D2.

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. **15694**, la única diferencia entre la materia de la Nueva Reivindicación 1 y el compuesto de Fórmula (I) de D2 radica en el resto escindible definido como R<sup>2</sup> del anillo Z'', derivado de una piperazina (*posición de la supuesta única diferencia señalada con círculos rojos*):



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

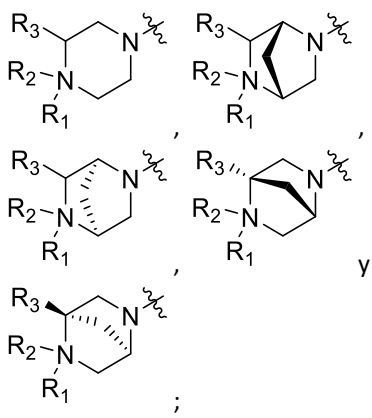


Compuesto de Fórmula (I) de D2

Sin embargo, y contrario al análisis del Examinador, la anterior no es la única diferencia estructural entre los compuestos comparados. Para comprender mejor las características estructurales distintivas de los conjugados modulador de empalme-enlazador de la Nueva Reivindicación 1, a continuación me permito reproducir la Fórmula (III) de los compuestos de la invención y su comparación con los compuestos de fórmula (I) y el Compuesto 26 (*compuesto ejemplar*) de D2.<sup>6</sup>

| Fórmula (III) de la Nueva Reivindicación 1 | Fórmula (I) de D2                                                                                                                     | Compuesto del Ejemplo 26 de D2                                                                      |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            |                                                                                                                                       |                                                                                                     |
| Z'' se selecciona de                       | R7 representa (...)<br>9) R <sup>N1</sup> R <sup>N2</sup> N-R <sup>M</sup> -, donde R <sup>M</sup> representa<br>a) un enlace simple, | R <sup>N1</sup> R <sup>N2</sup> N-R <sup>M</sup> -, donde R <sup>M</sup> representa<br>b) -CO-O-, y |

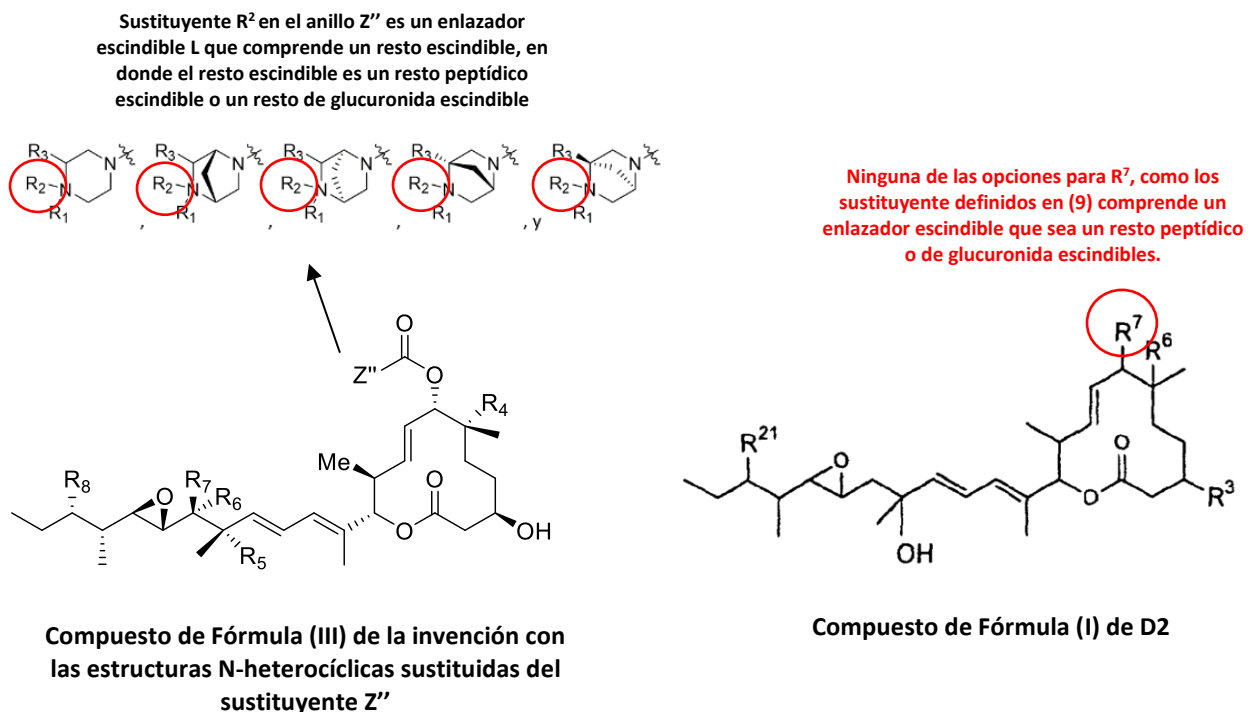
<sup>6</sup> Por favor note que dicha Tabla Comparativa resume la argumentación presentada en la respuesta al anterior Examen de Fondo (Oficio No. 20940), presentada el 2 de mayo de 2024, en donde se citó el mismo documento D2 y se demostró que existe más de una diferencia estructural con los compuestos del arte previo.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div></div> <p>R<sup>2</sup> es un <u>enlazador escindible L</u> que comprende un resto escindible, en donde el resto escindible es un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible</p> | <p>b) -CO-O-,<br/>c) -SO<sub>2</sub>-O-,<br/>d) -CS-O- o<br/>e) -CO-NR<sup>N3</sup>- (donde R<sup>N3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido), con la condición de que cada uno de los enlaces más a la izquierda de b) a e) esté unido al átomo de nitrógeno; y</p> <p>R<sup>N1</sup> y R<sup>N2</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa<br/>a) un átomo de hidrógeno,<br/>b) un grupo alquilo C<sub>1-22</sub> opcionalmente sustituido,<br/>c) un grupo alquilo C<sub>2-22</sub> opcionalmente sustituido insaturado,<br/>d) un grupo acilo C<sub>2-22</sub> alifático opcionalmente sustituido,<br/>e) un grupo acilo C<sub>7-15</sub> aromático opcionalmente sustituido,<br/>f) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido,<br/>g) un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido,<br/>h) un grupo aralquilo C<sub>7-22</sub> opcionalmente sustituido<br/>i) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-22</sub> opcionalmente sustituido,<br/>j) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido,<br/>k) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido formado por R<sup>N1</sup> y R<sup>N2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>N1</sup> y R<sup>N2</sup>, y el grupo heterocíclico no aromático puede tener sustituyentes,<br/>l) un grupo heteroalquilo de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido,<br/>m) un grupo cicloalquilo C<sub>3-14</sub> opcionalmente sustituido o<br/>n) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido</p> | <p>R<sup>N1</sup> y R<sup>N2</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa<br/>k) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros opcionalmente sustituido formado por R<sup>N1</sup> y R<sup>N2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>N1</sup> y R<sup>N2</sup>, y el grupo heterocíclico no aromático puede tener sustituyentes</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Como se puede observar y deducir de la anterior Tabla Comparativa, y contrario a las afirmaciones del Examinador, D2 no difiere de los compuestos reivindicados de Fórmula (III) de la Nueva Reivindicación 1 únicamente en el elemento correspondiente al enlazador escindible L (*resaltado con un círculo rojo*). Por el contrario, el documento D2 revela compuestos que son estructural y funcionalmente distintos de los compuestos reivindicados en muchos aspectos diferentes,

incluida la estereoquímica, su función como moduladores de empalme y su incorporación en conjugados ADC.

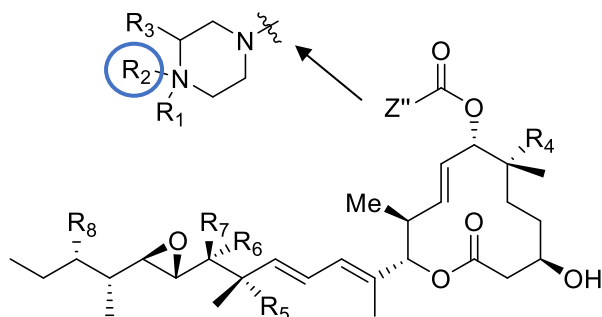
Por ejemplo, el documento D2 no enseña un enlazador escindible de ninguna forma, y mucho menos un elemento de enlazador escindible L unido al anillo N-heterocíclico del anillo Z''. Más bien, D2 revela un género de sustituyentes en la posición Z'' (*opciones (a) a (e) del numeral (9) para el sustituyente R<sup>7</sup>*), ninguno de los cuales tiene un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible, como se establece para los compuestos de la presente invención.



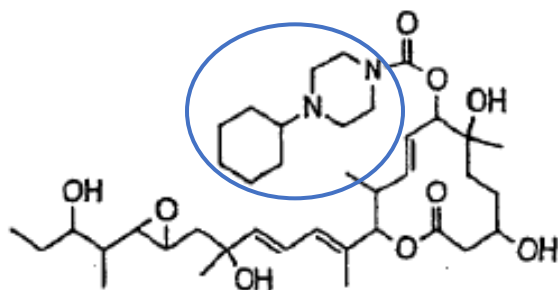
Además, no sólo D2 no enseña el elemento de enlazador escindible L reivindicado, sino que ni siquiera sugiere o motiva a un experto en la materia a incorporar un elemento de enlazador escindible L en el sustituyente Z''. Aunque D2 revela un género que podría incluir un resto de piperazina en la posición Z'' (*como el compuesto del Ejemplo 26*), la piperazina no es un elemento enlazador escindible *per se*. Por el contrario, la Fórmula (III) de la Nueva Reivindicación 1 revela un género de N-heterociclos, que incluye piperazina, en la posición Z'' que se sustituye con un enlazador escindible L en la posición R<sup>2</sup>.

Piperazina como opción para anillo Z'' está sustituida con R<sup>2</sup>, el cual es un enlazador escindible L que comprende un resto escindible, en donde el resto escindible es un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible

Piperazina está sustituida con ciclohexilo, el cual no es es un enlazador escindible L ni mucho menos un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible



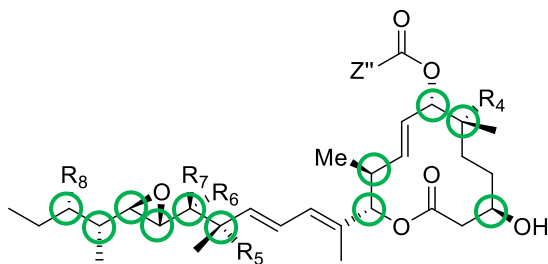
Compuesto de Fórmula (III) de la invención con enlazador escindible L en la posición R2 de piperazina como opción heterocíclica para el sustituyente Z''



Compuesto de Fórmula (I) de D2

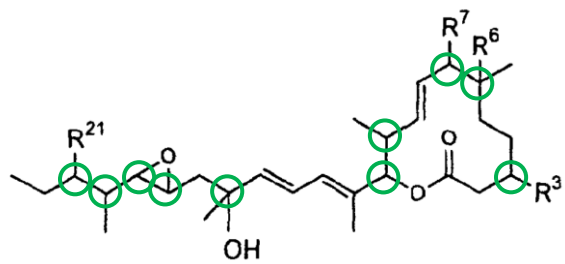
Además, D2 tampoco enseña estereoquímica alguna, y mucho menos la combinación específica de los 11 estereocentros presentes en los conjugados modulador-enlazador de empalme definidos en la Nueva Reivindicación 1.

Estructura con 11 estereocentros



Compuesto de Fórmula (III) de la invención

Estructura sin estereocentros



Compuesto de Fórmula (I) de D2

Es preciso notar que el documento D2 enseña compuestos de fórmula (I) en el contexto de moléculas pequeñas utilizadas como agentes terapéuticos, pero no dice nada sobre el uso de esos compuestos en un formato de conjugados ADC. Específicamente, D2 no enseña ningún elemento requerido para hacer un ADC, como el método de conjugación para unir los conjugados con un anticuerpo y el anticuerpo en sí.

Adicionalmente, D2 no incluye ninguna enseñanza relacionada con el uso funcional de los conjugados modulador de empalme-enlazador reivindicados o los conjugados ADC correspondientes de los mismos. En cambio, D2 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 D2 tuvieran actividad de modulación de empalme, ya que D2 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 D2 para llegar a los compuestos que se reclaman en la presente Solicitud. Dichas modificaciones no son sólo la simple inclusión de un enlazador escindible L, sino el reemplazo de restos heterocíclicos significantes en dicha posición, 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 D2 para ser modificados “*aleatoriamente*”, y así obtener exactamente los mismos moduladores de empalme de la Nueva Reivindicación 1.

Considerando las anteriores deficiencias estructurales con D2 (*no todas reconocidas tal y como se explicó*), el Examinador afirma entonces que el documento D4 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 la posición R<sup>7</sup> de los compuestos de Fórmula (I) de D2.

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 D4, **pues los compuestos de ese documento también difieren estructuralmente de la materia de la Nueva Reivindicación 1.**

El documento D4 divulga un método de ensayo para predecir la sensibilidad de las células cancerosas a un compuesto útil como fármaco anticanceroso representado por la Fórmula (I) (*Párrafo [0001] de D4*). Específicamente, D4 divulga un género de compuestos de Fórmula (I) que se definen con “*actividad antitumoral extremadamente potente para la línea celular de cáncer de*

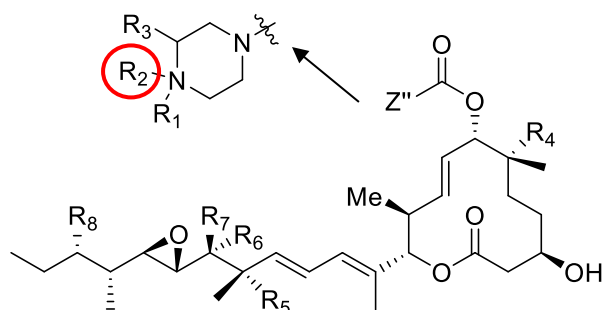
mama humano (BSY-1), y también para la línea celular de cáncer de colon humano (WiLDr)". (Párrafo [0006] de D4).

Según el análisis del Examinador, el compuesto de Fórmula (I) de D4 puede incluir una piperazina en el sustituyente  $R^2$ . Dicha opción de piperazina surge del compuesto de Fórmula (VII) (párrafo [0117] de D4), en donde  $X_d$  es  $-NR^{dn5}-$  (párrafo [0119] de D4). Supuestamente, entonces, dicha estructura sería equivalente al enlazador escindible L definido en la Nueva Reivindicación.

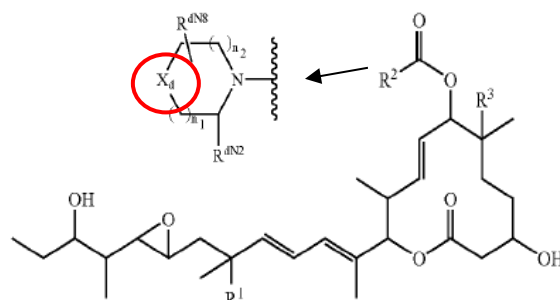
Sin embargo, y contrario a las afirmaciones de su Despacho, ninguno de los sustituyentes  $-NR^{dn5}-$  (opciones 1 a 10 de los párrafos [0139] a [0148] en D4) en el elemento piperazina se define como un enlazador escindible. De hecho, ninguno de los muchos sustituyentes  $-NR^{dn5}-$  comprende un resto peptídico o glucurónida requerido para obtener los conjugados modulador de empalme-enlazador de la Nueva Reivindicación 1 y los conjugados ADC correspondientes de la Nueva Reivindicación 22.

Piperazina como opción para anillo  $Z''$  está sustituida con  $R^2$ , el cual es un enlazador escindible L que comprende un resto escindible, en donde el resto escindible es un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible

$X_d$  en piperazina no se define como un enlazador escindible L ni mucho menos un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible



**Compuesto de Fórmula (III) de la invención con enlazador escindible L en la posición R2 de piperazina como opción heterocíclica para el sustituyente  $Z''$**



**Compuesto de Fórmula (I) de D2**

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 o 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 D2, en base a las enseñanzas

de un documento complementario, el cual difiere también difiere significativamente. 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 D4, para introducirlas en compuestos estructuralmente diferentes, como los de D2. Sin embargo, no se tienen en cuenta todas las otras deficiencias que deben ser subsanadas con respecto a las características estructurales de los compuestos. De hecho, se omite completamente el hecho de que el documento D4 no revela ningún tipo de enlazador escindible L que comprenda un resto peptídico o glucurónida escindible.

Por lo tanto, ni D2 ni D4 identifican ninguna razón por la que un experto en la materia incorporaría aleatoriamente un enlazador al modulador de empalme de los compuestos de Fórmula (III) de la Nueva Reivindicación 1. Sin tener información o motivación alguna sobre dicho enlazador, la única forma de llegar a los compuestos de la invención sería a través de dicho análisis en retrospectiva.

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 moduladores de empalme de la invención y los compuestos del documento D2, 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 tanto los compuestos como los conjugados ADC de las Nuevas Reivindicaciones proporcionan una modulación eficaz del empalme (*Párrafos [0162] a [0181] de la Descripción actualmente presentada*). El Ejemplo 2 de la Solicitud muestra que los compuestos ejemplares de Fórmula (III) 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<sub>50</sub> 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 (III) (*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 (III) 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 indicio 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 exclusivamente 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 moduladores de empalme cubiertos por la Nueva Reivindicación 1 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 D2 y D4 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 moduladores de empalme de la Nueva Reivindicación 1, 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 24 actualmente presentada carecen de actividad inventiva con respecto a D2, en vista del documento Puthenveetil et al. (2017).<sup>7</sup> 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. Como se ha señalado a lo largo del trámite administrativo, 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, con conjugados de lisina mostrando una potencia mucho superior en comparación con los conjugados de cisteína"* (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 lisina 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

---

<sup>7</sup> En instancias anteriores, dicho documento fue denominado D1.

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.

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 D2 y D4, 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 22, por lo que dicha materia también goza de Nivel Inventivo sobre el Arte Previo.**

En este punto quisiera también resaltar que la altura inventiva para la materia con alcance similar al de las Nuevas Reivindicaciones fue reconocida como patentable en los Estados Unidos (Patente No. US 12,172,986), Israel (Solicitud No. 305431), y Japón (Patente No. 7390315). Es preciso aclarar que con dicha mención de ninguna manera se desconoce la autonomía técnica y administrativa de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar la patentabilidad de una solicitud. Sin embargo, sí considero importante resaltar que el Nivel Inventivo de materia con un alcance similar fue reconocido por autoridades reconocidas en materia de patentes a nivel mundial, como es la USPTO. Esto representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

Por último, considero relevante mencionar que las Nuevas Reivindicaciones 2 a 21 y 23 a 32 también son inventivas, al ser reivindicaciones dependientes de forma directa o indirecta de las Nuevas Reivindicaciones 1 y 22.

## **VIII. PETICIÓN**

8.1. 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.

8.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio ameriten una nueva revisión, solicito realizar un Examen de Patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020. Para ello, realizo el pago de la tasa correspondiente.

**IX. ANEXOS**

- 9.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **32 reivindicaciones**;
- 9.2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias; y
- 9.3. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

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