

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

Señores
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “CONJUGADOS DE ANTICUERPO MODULADOR DE EMPALME-FÁRMACO Y MÉTODOS DE USO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/035015

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: 1/06/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/679,63

11/06/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/679,672

13/12/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/779,324

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 16 de enero de 2025 bajo el número N° NC2025/0000374, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Presentación de solicitud divisional

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud inicial NC2020/0016137, toda vez que cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

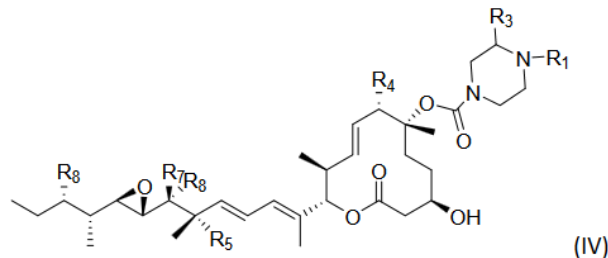
3. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar compuestos de enlazador-fármaco y conjugados anticuerpo-fármaco que se unen a blancos de oncología humana.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea proporcionar compuestos de fórmula (IV) moduladores de empalme y conjugados de enlazador-fármaco de los mismos.

Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782



4. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 16 de enero de 2025 bajo el número N° NC2025/0000374.

5. De la solicitud de patente

5.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2024/0006782 el 15 de enero de 2025, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO QUE COMPRENDEN MODULADORES DE EMPALME DERIVADOS DE PLADIENOLIDA PARA CÁNCER".

5.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales del conjugado.

La reivindicación 1 no es clara porque define un R⁶ que no está en la fórmula (IV). Además, la fórmula IV de las reivindicaciones tiene un R⁸ donde la fórmula IV de la descripción tiene un R⁶, lo cual puede generar confusión. Por lo tanto, se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 16 y 17 se refieren a la célula a la cual se dirige el anticuerpo que hace parte del conjugado. Se le hace notar al solicitante que esta no es una característica técnica de la invención y que, además, hace alusión a método

Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

de tratamiento al hacer referencia a la unión que se da entre el anticuerpo y la célula neoplásica, cuyo alcance va hasta las células que neoplásicas en pacientes humanos.

Esta oficina informa que, las características del compuesto de la reivindicación 3, 11, y 12 y del conjugado de la reivindicación 16 no son claras porque se refieren a “resto escindible”, “resto peptídico escindible”, un “resto glucoronida escindible”, “un enlazador escindible que une covalentemente Ab a D” y “auto-inmolante” sin caracterizarlos. Se sugiere definir el enlazador por características técnicas estructurales.

Esta oficina informa que, la reivindicación 3 no tiene sustento en la descripción ya que se refieren a “un enlazador escindible” dando lugar a un sinnúmero impredecible de estructuras que no se encuentran divulgadas en la descripción. Es de anotar que en la descripción solo existe sustento para compuestos abarcados por la fórmula (IV-A) en los que el enlazador es Mc-Val-Cit-pABC (ADL1) y MC-Ala-Ala-Asp-pABC (ADL21). Se le sugiere restringir la materia reclamada a una razonable generalización de lo que se encuentra sustentado en la descripción.

Además, la reivindicación 16 tampoco tiene sustento en la descripción ya que no hay soporte para un conjugado que comprenda cualquier anticuerpo y el solicitante pretende caracterizarlo únicamente por la célula a la que se dirige. Adicionalmente, se resalta que no hay sustento en la descripción de la obtención de ningún conjugado como el reclamado en la reivindicación 16, en la que D tenga la estructura de la fórmula mencionada en la reivindicación 3. Por lo anterior se sugiere eliminar esta reivindicación y sus dependientes y restringir la materia reclamada a una razonable generalización de lo que se encuentra sustentado en la descripción.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

El solicitante pretende reclamar un conjugado para el que ni siquiera desarrollo una modalidad del mismo. Asimismo, pretende reclamar un compuesto IV-A en el que un compuesto de fórmula IV se une a un enlazador sin que en la descripción se divulgue que utilidad tiene este compuesto por sí solo, y de la descripción se entiende que el objeto de la solicitud es el desarrollo de un conjugado. El solicitante tampoco muestra en la descripción que el compuesto IV-A tenga alguna actividad y solo desarrolla compuestos de fórmula IV-A cuando el enlazador es Mc-Val-Cit-pABC (ADL1) o MC-Ala-Ala-Asp-pABC (ADL21). Por lo tanto, la información de la descripción no es suficiente para que la persona capacitada en la técnica reproduzca la invención.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5.4. Listado de secuencias

De conformidad con lo establecido por el artículo 28 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la solicitud se refiere a secuencias de aminoácidos.

Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesarios presentar las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias” de acuerdo con el estándar ST. 25, para dar cumplimiento a lo establecido.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el día 01 de junio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad y el 31 de mayo de 2019, que corresponde a la fecha de presentación.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación	Fecha de prioridad o presentación
D1	EP1508570	“Novel physiologically active substances”	23 de febrero de 2005	-
D3	NC2020/0013834	“Compuestos Derivados de Pladienolida y Composiciones que los Comprenden, con Actividad Sobre el Espliceosoma”	-	09 de abril de 2018
D4	WO2015/015401	“Anti-CXCR4 Antibodies and Antibody-Drug Conjugates”	05 de febrero de 2015	-

D1¹ divulga un compuesto representado por la fórmula (I), una sal farmacológicamente aceptable de dicho compuesto o un hidrato de los mismos. El compuesto (I) suprime la angiogénesis, en particular, suprime la producción de VEGF en condiciones de hipoxia y es útil como agente terapéutico para tratar el cáncer sólido (Reivindicaciones 1-8, pág. 20-21)

D3² divulga compuestos derivados de pladienolida de fórmula (I) con actividad sobre el espliceosoma para tratar cáncer (Pág. 4 – 10).

D4³ divulga anticuerpos y conjugados anticuerpo-fármaco para desordenes asociados la función de CXCR4 tales como cáncer (Pág. 3 – 4).

De conformidad con lo establecido en el inciso tercero del artículo 16 de la Decisión 486, para la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando.

Siendo así, la solicitud NC2020/0013834, en adelante D3, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga un compuesto de fórmula (I) con las mismas características que se definen en las reivindicaciones 1, 2 y 20 y su fecha de prioridad, 12 de abril de 2018, es anterior a la fecha de prioridad de la solicitud bajo análisis, 01 de junio de 2018. Adicionalmente, dicha anterioridad fue publicada en la Gaceta No. 912 del 10 de diciembre de 2020.

1 <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/029587471/publication/EP1508570A1?q=EP1508570>
2 <http://10.20.100.160/sipi/Intra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=638751445435688504>
3 <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/051585144/publication/WO2015015401A2?q=WO2015%2F015401>

Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

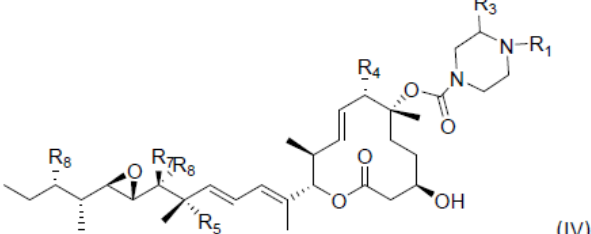
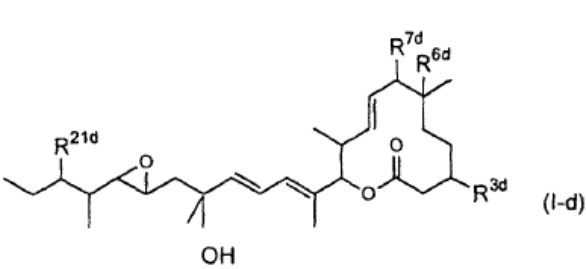
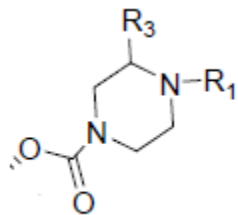
Ref. Expediente N° NC2024/0006782

7. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

7.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2025/0000374 del 16 de enero de 2025) refiere a: “Un compuesto modulador de empalme de Fórmula (IV) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un compuesto de fórmula (IV)  (IV) O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:	Un compuesto de fórmula (I-d)  (I-d) (Página 8, 9)
 R¹ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alquilalcoxi C₁-C₆, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos ácido alquilcarboxílico C₁-C₆, grupos alquilhidroxi C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos bencilo, grupos heterociclilo C₃-C₈, grupos -O-C(=O)-(alquilo C₁-C₆). R³ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alquilalcoxi C₁-C₆, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos ácido alquilcarboxílico C₁-C₆, grupos alquilhidroxi C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos bencilo, grupos heterociclilo C₃-C₈ y grupos -O-C(=O)-(alquilo C₁-C₆).	R^{6d} es R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O- R^{dN1} y R^{dN2} forman un grupo heterocíclico no aromático junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, este grupo puede estar opcionalmente sustituido
-OH	R ^{3d} es -OH
R ⁴ se selecciona de -O-C(=O)-(alquilo C ₁ -C ₆) y	R ^d CO-O-
R ⁵ y R ⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C ₁ -C ₆)	R ^d es H, alquilo C ₁ -C ₂₂ opcionalmente sustituido
R ⁶ y R ⁷ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -O-R ¹⁷ , grupos alquilo C ₁ -C ₆	
R ¹⁷ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C ₁ -C ₆	R ^{21d} es -OH.

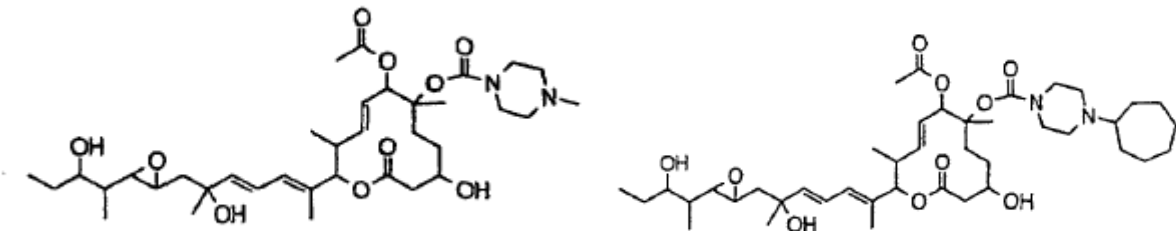


Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 divulga los siguientes compuestos:



(Pág. 122, ejemplo 134; pág. 124, ejemplo 135). Además, D1 menciona composiciones de estos compuestos (Reivindicación 25).

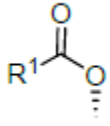
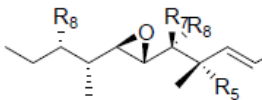
Las reivindicaciones dependientes 2 y 20 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3
Un compuesto de fórmula (IV) (IV) O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:	Un compuesto de fórmula (I) III (Página 4 - 9)
R¹ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alquilalcoxi C₁-C₆, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos ácido alquilcarboxílico C₁-C₆, grupos alquilhidroxi C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos bencilo, grupos heterociclilo C₃-C₈, grupos -O-C(=O)-(alquilo C₁-C₆). R³ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos alquilalcoxi C₁-C₆, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos ácido alquilcarboxílico C₁-C₆, grupos alquilhidroxi C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, grupos bencilo, grupos heterociclilo C₃-C₈ y grupos -O-C(=O)-(alquilo C₁-C₆).	R² es -OC(O)R¹ R¹ es R⁹ se elige entre hidrógeno, grupos -NR¹¹R₁₂, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₈, y grupos heterociclilo C₃-C₈, donde los grupos cicloalquilo C₃-C₈ y los grupos heterociclilo C₃-C₈ pueden estar sin sustituir o sustituidos de 1-3 veces con un grupo elegido independientemente entre grupos alquilo C₃-C₈, hidroxi, grupos halógeno, y grupos alcoxi C₁-C₆.
-CH ₃	R ³ es alquilo C ₁ -C ₆ R ⁵ es alquilo C ₁ -C ₆
-OH	R ⁴ es Hidroxi



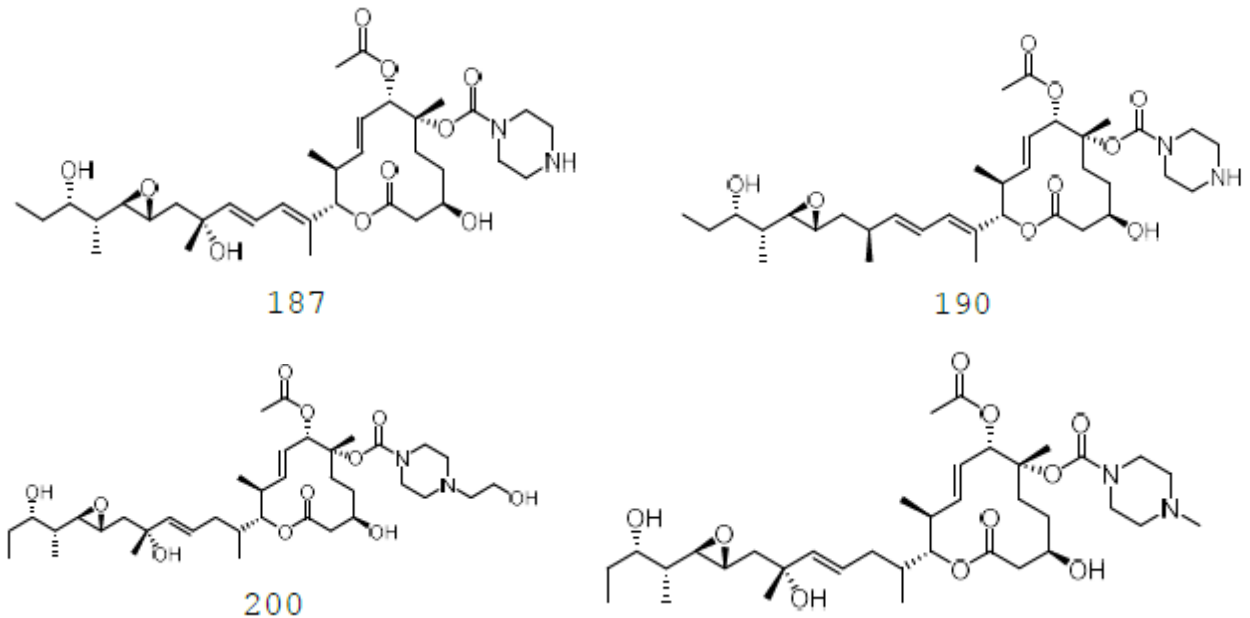
Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

R ⁴ se selecciona de -O-C(=O)-(alquilo C ₁ -C ₆) y	 R ¹ es alquilo C ₁ -C ₆
R ⁵ y R ⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C ₁ -C ₆) R ⁶ y R ⁷ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -O-R ¹⁷ , grupos alquilo C ₁ -C ₆ R ¹⁷ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C ₁ -C ₆	R ⁷ y R ⁸ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, grupos alcoxi C ₁ -C ₆ , y grupos alquilo C ₁ -C ₆ R ⁹ y R ¹⁰ se eligen cada uno independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo C ₁ -C ₆ , hidroxilo, y grupos alcoxi C ₁ -C ₆ ; o, uno de R ⁹ o R ¹⁰ es oxo y el otro está ausente.
	n es 1 m es 2

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D3 divulga los siguientes compuestos:



(Pág. 542, 545, 556). Además, D3 menciona composiciones de estos compuestos (Pág. 9, líneas 27 a 33).

Las reivindicaciones dependientes 2 y 20 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. Nivel Inventivo

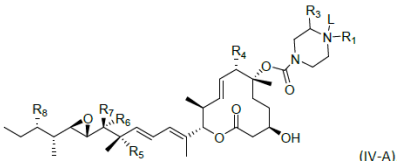
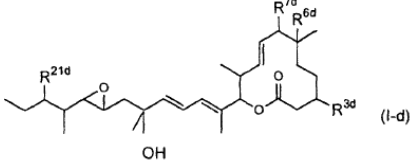
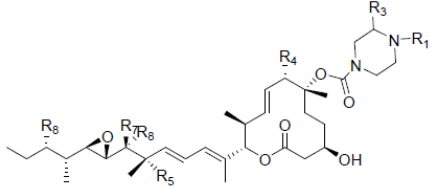
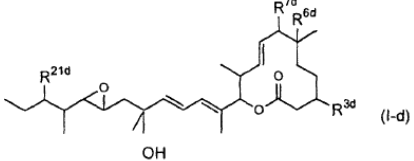
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 3 (NC2025/0000374 del 16 de enero de 2025) refiere a: “Un compuesto (L-D), en donde (...)”. A continuación,



Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D4	D1
Un compuesto (L-D) de fórmula (IV-A)  (IV-A) o una sal farmacéuticamente aceptable	Un conjugado anticuerpo-fármaco de fórmula: Ab-(T-L-D) (Reivindicación 25)	Un compuesto de fórmula (I-d)  (I-d) (Página 8, 9)
D es compuesto de fórmula (IV) 	D es un agente citotóxico como una pladienolida (Reivindicación 34)	Un compuesto de fórmula (I-d)  (I-d) (Página 8, 9) R^{6d} es R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O- R^{dN1} y R^{dN2} forman un grupo heterocíclico no aromático junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, este grupo puede estar opcionalmente sustituido R^{3d} es -OH R^dCO-O- R^d es H, alquilo C₁-C₂₂ opcionalmente sustituido R^{21d} es -OH.
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	L es un enlazador como acetil-lisina-valina-citrulina-paminobencilocarbonilo (AcLys-VC-PABC, maleimidocapronic-valina-citrulina-p-aminobenciloxycarbonil (vc), maleimidocaproil, entre otros (Reivindicaciones 30 y 31)	No se menciona

D4 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga un conjugado anticuerpo fármaco en el que un compuesto citotóxico como pladienolida se une a un enlazador y este se une a un anticuerpo (Reivindicaciones 25, 30, 31 y 34). El documento también divulga que este conjugado mostro efecto anticancerígeno en por ejemplo la inhibición de tumores y aumento del tiempo de supervivencia en ratones (Pág. 172-181).

La diferencia entre la invención definida entre el compuesto de la reivindicación 3 y el conjugado del documento D4 consiste en el derivado específico de pladienolida de fórmula (IV).

No se evidencia ningún efecto técnico asociado al compuesto que comprende el compuesto de fórmula (IV) porque el documento D4 ya divulgaba que los conjugados son



Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

útiles para el tratamiento de cáncer y además, el solicitante no realiza ninguna prueba en la que demuestre un efecto técnico asociado a un compuesto que solo comprende L-D. Las pruebas mostradas en la descripción corresponden a conjugados con anticuerpos específicos que muestran el mismo efecto ya divulgado en D4, por lo tanto, no se evidencia ningún efecto atribuible a las diferencias.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el conjugado divulgado en D4 para proporcionar un conjugado alternativo?

Sin embargo, el documento D1 ya divulgaba un compuesto derivado de pladienolida de fórmula (I-d) con actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* (Párr. [0005]; Reivindicación 5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir usar como agente citotóxico el compuesto de fórmula (I-d) del documento D1 en el conjugado de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

El documento D4 también divulga que L es un enlazador como acetil-lisina-valina-citrulina-paminobencilocarbonilo (AcLys-VC-PABC), maleimidocapronic-valina-citrulina-p-aminobenciloxycarbonil (vc), maleimidocaproil (mc), entre otros (Reivindicaciones 30 y 31); que el anticuerpo puede estar pegilado (Pág. 102, línea 23 – Pág. 103, línea 5); que el conjugado puede tener una cadena alquílica (Pág. 119, líneas 3-10).

Las reivindicaciones dependientes 4 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 3, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Respecto a la reivindicación independiente 16 en la que se reclama un conjugado anticuerpo-fármaco de la fórmula (I), es de mencionar que le aplica el mismo análisis de nivel inventivo realizado a la reivindicación 3 ya que el documento D4 también divulga que el conjugado tiene un anticuerpo (Reivindicación 25) y por lo tanto, un conjugado entre un anticuerpo y L-D se encuentra anticipado por nivel inventivo por los documentos D4 y D1.

Las reivindicaciones dependientes 17 a 19 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 3, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP1508570	1-2, 20	Novedad
		3 a 19	Nivel inventivo
D3	NC2020/0013834	1-2, 20	Novedad
D4	WO2015/015401	3 a 19	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante



Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

Argumentos sobre las reivindicaciones

El solicitante dice que *“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...se ha limitado a la opción (i) relacionada con la definición de restos peptídicos escindibles para el resto escindible del enlazador escindible L...se ha limitado a la opción (ii) relacionada con la definición restos de glucuronida escindibles para el resto escindible del enlazador escindible L... 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... 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...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”*

Al respecto, se resalta que las objeciones respecto a la falta de claridad de la solicitud se mantienen. El solicitante hace referencia a restricciones que no dan claridad a la materia reclamada ya que no se definen las características técnicas del enlazador.

Además menciona que *“...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...”*

Se resalta que el tipo de células al que se unirá el anticuerpo del conjugado no es una característica técnica del conjugado. Adicionalmente, la referencia a la unión a las células puede entenderse como un intento del solicitante de incluir características técnicas de un método de tratamiento en la materia reclamada.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a que *“...la Fórmula (IV-A) indica que L está unido covalentemente a un átomo de nitrógeno del heterociclo de piperazina... 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 (Tabla 9 de la Descripción originalmente presentada)”*

Esta oficina difiere de lo manifestado por el solicitante, ya que lo que muestra la tabla 9 no son múltiples ejemplos de la materia reclamada, sino que la tabla solo muestra 2 ejemplos que coincidan con la fórmula (IV-A), denominados por el solicitante como ADL1-D8 y ADL1-D13. Asimismo, se reitera que en la descripción no se evidencia que el solicitante haya obtenido ni siquiera un conjugado como el reclamado en esta solicitud.

Argumentos sobre Novedad

Respecto a la objeción por novedad, el solicitante dice que *“...el compuesto del Ejemplo 134 de D1 no anticipa ni cae exactamente dentro del alcance de los compuestos de Fórmula (IV) de la Nueva Reivindicación 1. Por ejemplo, dicho compuestos de D1 no enseña ninguna estereoquímica, y mucho menos la combinación específica de los 11 estereocentros presentes en los compuestos moduladores de empalme de Fórmula (IV) de la Nueva Reivindicación 1... D1 tampoco incluye enseñanza alguna relacionada con la actividad de modulación del empalme del modulador de empalme reivindicado, ya que se centra en cambio en la inhibición del VEGF”*

Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

Considerando lo anterior, se hace claridad frente a los siguientes puntos: 1) La estereoquímica de un compuesto químico no hace nuevo al compuesto. Más aun cuando son compuestos que ya se encuentran divulgados en el estado de la técnica y cuando la estereoquímica de las pladienolidas y sus derivados es ampliamente conocida por la persona versada en la materia⁴. 2) El hecho de que el documento D1 divulgue que la actividad de los compuestos es como inhibidores de VEGF y que el solicitante indique que la actividad es como moduladores de empalme, no hace que los compuestos se diferencien, lo cual se resalta con la afectación por novedad de los compuestos de las reivindicaciones 1 y 2. Además, es de conocimiento de la persona normalmente versada en la materia que las pladienolidas son compuestos anticancerígenos y que además de ser inhibidores de VEGF también son moduladores de empalme⁵. Y 3) Esta Oficina realizó otra búsqueda encontrando el documento D3 que también afecta la novedad de la solicitud.

Argumentos sobre Nivel Inventivo

Respecto al requisito de nivel inventivo, el solicitante dice que “...Según el Concepto Técnico de Oficio No. 15695, la única diferencia entre la materia de la Nueva Reivindicación 3 y los compuestos de los Ejemplos 134 y 26 de D1 (ambos citados por el Examinador) radica en que los compuestos de la invención pueden formar conjugados con anticuerpos a partir de compuestos que comprenden el fármaco (modulador de empalme) con un enlazador unido covalentemente a dicho compuesto... D1 enseña además que la actividad antitumoral de los compuestos está relacionada directamente con sus propiedades inhibitoras contra VEGF en lugar de por modulación de empalme como se reivindica...los compuestos 134 y 26 difieren en múltiples formas de los compuestos reivindicados de Fórmula (IV-A) más allá de la incorporación en ADC a través de un enlazador escindible L. Estas diferencias se encuentran principalmente en términos de sus sustituyentes, estereoquímica y función como moduladores de empalme...”

Al respecto, es importante reiterar que el mecanismo de acción por el que actúan los compuestos no es una característica técnica y por lo tanto no es una diferencia. Además, el solicitante pretende mostrar las diferencias frente a un compuesto diferente al usado para la comparación de las características técnicas del compuesto. Como se observa en la tabla de nivel inventivo del Oficio 15695, se hizo referencia al compuesto 134.

También afirma el solicitante que “El documento D2 divulga una serie de conjugados ADC dirigidos a HER2 conjugados con compuestos de auristatina, una clase no relacionada de agentes antimetabólicos. En este sentido, D2 no sugiere los moduladores de empalme reivindicados, y mucho menos ningún tipo particular de enlazadores que serían adecuados para elaborar conjugados L-D funcionales o ADC derivados del modulador de empalme reivindicado de Fórmula (IV)... El Ejemplo 2 de la Solicitud muestra que los compuestos ejemplares de Fórmula (IV) 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... Se muestran datos similares en la Solicitud para demostrar la potencia de los conjugados ADC derivados de los mismos compuestos de Fórmula (IV) (Ejemplos 3 y 4, Tablas 11 a 18 de la Descripción actualmente presentada)”

4 Martínez-Montiel, N. et al (16 de agosto de 2016). Microbial and Natural Metabolites that Inhibit Splicing : A Powerful Alternative for Cancer Treatment. *BioMed Research International*. 2016 (1). 1-14.

5 Idem.



Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

Al respecto se resalta que en ninguna de las tablas ni figuras citadas en los ejemplos 2, 3 o 4 mencionados por el solicitante se evidencia que se haya probado algún compuesto de fórmula (IV) o (IV-A), ni ningún conjugado que comprenda el compuesto (IV-A).

Finalmente, teniendo en cuenta los argumentos del solicitante se realizó una nueva búsqueda en la que se identificó el documento D4 que en combinación con las enseñanzas de D1 afectan el nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



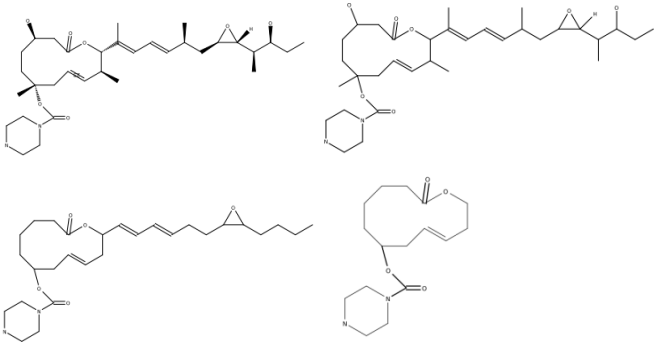
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2024/0006782		1°		2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/035015		31 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
01/06/2018 y 31/05/2019				X			X		
Solicitante									
EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-20
Palabras clave utilizadas	Pladienolid* and cleavabl* Por estructura:
	
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61P 35/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI / STNext	NC2020/0013834	08/04/2019	1, 2, 20	Páginas 4-9, 542, 545, 556	X, E
STNext	WO2019082020	02/05/2019	-	-	A, P
ISA	EP1508570	23/02/2005	1-10	Páginas 8, 9, 122, 135, Reivindicación 25	X, Y
	WO2014/068443	08/05/2014	-	-	A
	Puthenveetil, S., et al. <i>PLOS ONE</i>	2017	-	-	A
	Li, L., et al. <i>Annals of Oncology</i>	2017	-	-	A
Patbase	WO2015/015401	05/02/2015	3-20	Reiv. 25, 30, 31, 34, Pág. 102, línea 23 – Pág. 103, línea 5, Pág. 119, líneas 3-10	Y
	US2014/275010	18/09/2014	-	-	A
	US2006/0079572	13/04/2006	-	-	A



Oficio N° 5266 de 14 de abril de 2025

Ref. Expediente N° NC2024/0006782

	US2010/0021918	28/01/2010	-	-	A
	US2006/0235002	19/10/2006	-	-	A
	WO2015/015448	05/02/2015	-	-	A
	US2018/0140714	24/05/2018	-	-	A
Orbit	US2017/0043033	16/02/2017	-	-	A
Google patents	US2006/0079572	13/04/2006	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Puthenveetil, S., He, H., Loganzo, F., Musto, S., Teske, J., Green, M., ... Graziani, E. I. (2017). Multivalent peptidic linker enables identification of preferred sites of conjugation for a potent thialanstatin antibody drug conjugate. <i>PLOS ONE</i> , 12(5), e0178452. doi:10.1371/journal.pone.0178452			
		Li, L., Goedegebuure, S. P., & Gillanders, W. E. (2017). Preclinical and clinical development of neoantigen vaccines. <i>Annals of Oncology</i> , 28(suppl_12), xii11–xii17. doi:10.1093/annonc/mdx681			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: (24/02/2025)					