

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

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: US, 62/679,631 01 de junio de 2018.

US, 62/679,672 01 de junio de 2018.

US, 62/779,324 13 de diciembre de 2018.

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 NC2025/0000378, 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 propuestas, por cuanto aquellas amplían la materia divulgada inicialmente.

2. 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 enlazador-fármaco y los conjugados anticuerpo-fármaco que comprenden un resto farmacológico de modulador de empalme.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 16 de enero de 2025 bajo el número NC2025/0000378.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

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

Oficio N° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

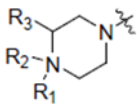
"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que las reivindicaciones 1 y 3 a 6 no son concisas, ya que en ellas se indica que *"R2 es el enlazador escindible L que comprende un resto peptídico escindible o un resto de glucuronida escindible"* porque presenta una definición circular y ambigua del enlazador escindible L, repitiendo términos sin delimitar claramente qué lo constituye dificultando establecer la diferencia con el estado de la técnica. Se sugiere definir claramente el concepto de enlazador escindible L, eliminando expresiones redundantes y estructurando la frase para que la definición sea única y precisa.

Esta oficina informa que la reivindicación 17 no es concisa, ya que contiene la expresión: *"donde la unidad espaciadora que une el resto escindible al modulador de empalme es auto-inmolante"*. Esta frase no define correctamente la estructura del enlazador L, e incorpora una cantidad indeterminada de posibles estructuras, dificultando la delimitación de la invención. Se sugiere limitar el número de opciones a aquellas sustentadas por la descripción.

Esta oficina informa que la reivindicación 22 no es clara, ya que no define adecuadamente el grupo L–D. Se sugiere que los sustituyentes dentro del grupo L–D sean definidos completa y claramente, y que se discrimen las posibles variantes de forma independiente para L (enlazador) y para D (modulador de empalme).

Para indicar debidamente el alcance de la divulgación de dichos sustituyentes se presenta la siguiente tabla:

Sustituciones	Sustento de los ejemplos presentados
Z''	 D1; D2; D8 a D13; D18 y D19
R1	H: D1; D2; D8 a D13; D18 y D19 Cicloalquilo C3-8: D11
R3	H: D1; D2; D8 a D13; D18 y D19
R4	H: D15 OH: D11 y D12 O-Alquilo C1-6 : D1 a D3; D9 y D10
R5	H: D9 y D13 OH: D1 a D5; D8; D10 a D11
R6	H: D1 a D3; D8 a D13; D18 y D19
R7	H: D1 a D3; D8 a D13; D18 y D19
R8	OH: D1 a D5; D8; D10 a D11

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

4.2. 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.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:



Oficio N° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 32 no son claras, concisas, ni están debidamente sustentadas en la descripción, ya que las definiciones de anticuerpos, moduladores de empalme y de enlazadores comprenden un número muy extenso de alternativas que no se encuentran soportadas en la solicitud, pues esta únicamente ilustra los moduladores de empalme de tipo pladienolida de la Tabla 7, estructuras (D1-D35) los enlazadores de la Tabla 8 y los compuestos conjugables de enlazador – modulador (L-D) de la Tabla 9, unidos a los anticuerpos anti-HER2 trastuzumab, anti-CD138 B-B4 o anti-EPH2A 1c1, lo que no abarca ni sustenta al indeterminado número de compuestos comprendidos en la generalidad reclamada y no existe evidencia de que todos ellos conserven la misma actividad. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de conjugados que han sido sintetizados y probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

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. 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.

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
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
D5	WO2015015401	“Anti-CXCR4 Antibodies and Antibody-Drug Conjugates”	05 de febrero de 2015

D2¹ divulga un compuesto representado por la fórmula (I): (donde R³, R⁶, R⁷ y R²¹ son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un grupo hidroxilo, etc.), una sal farmacológicamente aceptable de dicho compuesto o un hidrato de los mismos. El compuesto (I) de la presente invención 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. (Descripción. Pág. 2, párr. [0004], Pág. 6-19)

D4² divulga un método, para determinar la sensibilidad a un compuesto presente, que se puede administrar de manera selectiva con actividad antitumoral, mejorando así el efecto terapéutico y reduciendo efectos adversos innecesarios. (Descripción Pág. 2 y 4; Reivindicación 6 Pág. 14).

D4³ divulga anticuerpos y conjugados anticuerpo-fármaco para desordenes asociados la

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/029587471/publication/EP1508570A1?q=EP1508570>

²<https://patents.google.com/patent/US20080280288A1/en?q=US2008280288>

³<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/051585144/publication/WO2015015401A2?q=WO2015%2F015401>



Oficio N° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

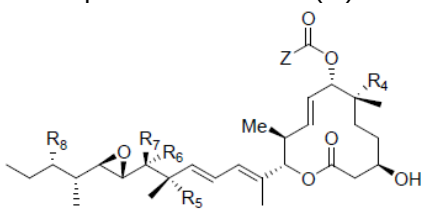
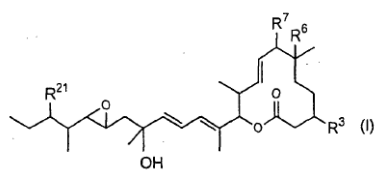
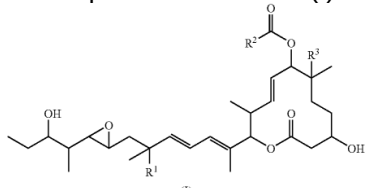
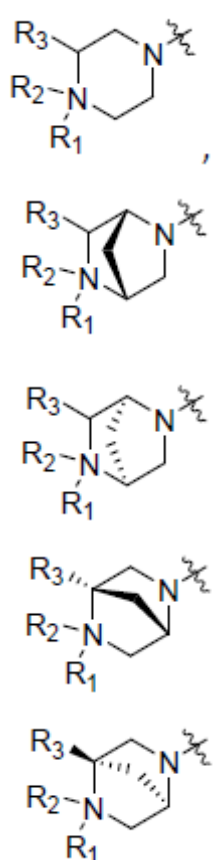
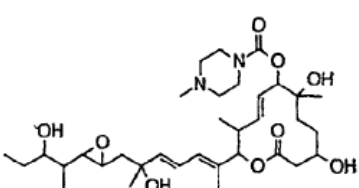
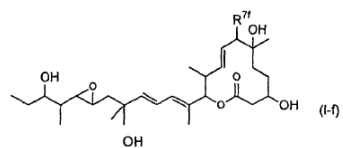
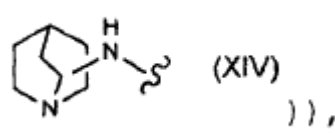
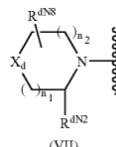
función de CXCR4 tales como cáncer (Pág. 3 – 4).

6. 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.

6.1. Nivel Inventivo

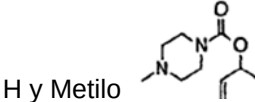
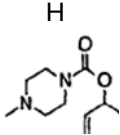
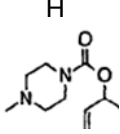
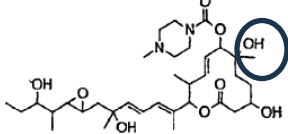
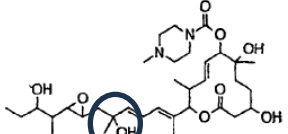
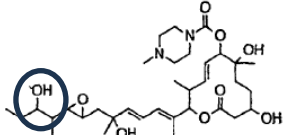
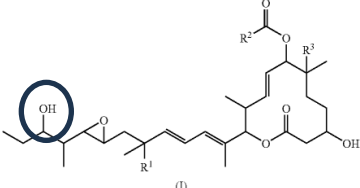
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2025/0000378 del 16 de enero de 2025) refiere a: “Un compuesto de Fórmula (III) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D4
Un compuesto de Fórmula (III):  o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:	Compuesto de formula (I)  Donde R7 puede ser: Éster –O–C(=O)–R ¹⁷ (Descripción, Pág. 6)	Compuesto de formula (I)  (I) (Descripción, Pág. 2)
Z'' se selecciona de 	 (Ejemplo 12, Descripción Pág. 57)  (Descripción, Pág. 13)  (Descripción, Pág. 19)	R2 está representado por la fórmula (VII):  (VII) Descripción Pág. 4



Oficio N° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

R1 se selecciona de hidrógeno, cicloalquilo C3-C8;	 H y Metilo (Ejemplo 12, Descripción Pág. 57)	R1 puede ser H u OH Descripción Pág. 2 Descripción Pág. 4
R2 se selecciona de H	 H (Ejemplo 12, Descripción Pág. 57)	Rd puede ser H o Alquilo Descripción Pág. 4
R3 se selecciona de hidrógeno,	 H (Ejemplo 12, Descripción Pág. 57)	Rd puede ser H o Alquilo Descripción Pág. 4
R4 se selecciona de hidrógeno, o hidroxilo	 (Ejemplo 12, Descripción Pág. 57)	R1 puede ser H o OH Descripción Pág. 2
R5 se selecciona de hidrógeno y grupos hidroxilo	 (Ejemplo 12, Descripción Pág. 57)	R1 puede ser H o OH Descripción Pág. 2
R6 se selecciona de hidrógeno, -O-R17, -O-C(=O)-R17, y grupos alquilo C1-C4	Hidrógeno (Descripción, Pág. 17)	Hidrógenos Descripción Pág. 2
R7 se selecciona de hidrógeno	Hidrógeno (Descripción, Pág. 17)	Hidrógenos Descripción Pág. 2
R8 se selecciona de hidrógeno,	 (Ejemplo 12, Descripción Pág. 57)	Compuesto de fórmula (I)  (I) (Descripción, Pág. 2)

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos con estructura de pladienolidas de fórmula (I): y sus sales farmacológicamente aceptables útiles en la supresión de la angiogénesis, en particular, suprime la producción de VEGF en condiciones de hipoxia y es útil como agente terapéutico para tratar el cáncer sólido (Resumen).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación y los compuestos con estructura de pladienolidas de fórmula (I) divulgado en D2, consiste en que el elemento escindible definido como R2 del sustituyente Z es una piperazina.

Oficio N° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

El efecto que se logra al incluir específicamente el enlazador escindible para la formación de un conjugado enlazador escindible fármaco es que aumenta la biodisponibilidad del fármaco como citostático y citotóxico, además de aumentar la actividad antitumoral de los anticuerpos dirigidos como el trastuzumab ADC HER2 en el modelo de xenoinjerto NCI–N87 de carcinoma gástrico donde se logra una reducción significativa en el aclaramiento total mediante un tratamiento de segunda línea que contiene trastuzumab más DM1 ligado covalentemente con una actividad antitumoral significativamente mejor (TGI 71%) (Descripción tabla 24 Pág. 671-672) que el compuesto 26 divulgado en D2 (Descripción tabla 3 Pág. 47).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el efecto antitumoral de las pladienolidas, divulgado en D2 para proporcionar compuestos antitumorales con estructura de pladienolidas modificados con parámetros farmacocinéticos mejorados?

Sin embargo, la inclusión de un elemento escindible con estructura de piperazina ya está divulgado en D4 que divulga compuestos de formula (I) donde el sustituyentes R2 cumple con la estructura de piperazina donde Xd puede ser un sustituyente -NRd^{N5} donde d^{N5} puede ser hidrogeno o una cadena hidrocarbonada (Descripción Pág. 4; Reivindicación 6 Pág. 14).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la piperazina como enlazador escindible covalentemente sobre las estructuras de pladienolidas de fórmula (I) del D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente se considera obvio desarrollar conjugados de anticuerpo HER2 específicos, enlazador escindible unido covalentemente. los conjugados anticuerpo fármaco comprenden el trastuzumab⁴, el cual es un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor HER2 (pág. 2, párr. 4) (pág. 5, Fig. 2A) (pág. 6, Fig. 3A), correspondiente al mismo anticuerpo de la solicitud de SEQ. ID 1 a 6, 19 y 20 (trastuzumab²), un enlazador que comprende restos peptídicos como lisina, glicina, serina, valina (pág. 5, Fig. 2A) (pág. 6, Fig. 3A), 4 o 5 unidades de polietilenglicol (PEG) y un resto de maleimida que une al anticuerpo trastuzumab y a los grupos de PEG, en donde la maleimida se une al anticuerpo mediante un residuo de cisteína (pág. 5, Fig. 2A) (pág. 6, Fig. 3A). ¹

Las reivindicaciones dependientes 2 a 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los conjugados de anticuerpo, enlazador escindible unido covalentemente a un fármaco de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

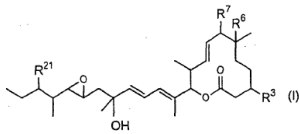
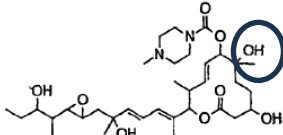
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 22 (NC2025/0000378 del 16 de enero de 2025) refiere a: “*Un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I) (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D5	D2
-------------------------------	----	----

¹Puthenveetil, S., He, H., Loganzo, F., Musto, S., Teske, J., Green, M., Graziani, E. I. (30/05/2017). Multivalent peptidic linker enables identification of preferred sites of conjugation for a potent thialanstatin antibody drug conjugate. *PLOS ONE*, 12(5), e0178452. doi:10.1371/journal.pone.0178452

Oficio N° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

Un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I) Ab-(L-D) <i>p</i> (I)	Un conjugado anticuerpo-fármaco de fórmula: Ab-(T-L-D) (Reivindicación 25)	Compuesto de formula (I)  Donde R7 puede ser: Éster -O-C(=O)-R ¹⁷ (Descripción, Pág. 6)
Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se dirige a una célula neoplásica	(a) Ab es un fragmento de unión a antígeno o un anticuerpo que se une al receptor 4 de quimiocinas (CXC4). (Reivindicación 25)	No menciona
-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, en donde -L-D comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21	D es un agente citotóxico como una pladienolida (Reivindicación 34) L es un enlazador como acetil-lisina-valina-citrulinapaminobencilocarbonilo (AcLys-VC-PABC, maleimidocapronic-valinacitrulina-paminobenciloxicarbonil (vc), maleimidocaproil, entre otros (Reivindicaciones 30 y 31)	 (Ejemplo 12, Descripción Pág. 57)

D5 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 22, 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 muestra efecto anticancerígeno en 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 22 y el conjugado del documento D5 consiste en el derivado específico de pladienolida de fórmula (VI).

No se evidencia ningún efecto técnico asociado al compuesto que comprende el compuesto de fórmula (VI) porque el documento D5 ya divulgaba que los conjugados son 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 D5, 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 D5 para proporcionar un conjugado alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya divulgaba un compuesto derivado de pladienolida de fórmula (I) con actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* (Párr. [0005]; Reivindicación 12 Ejemplo 12, Descripción Pág. 57).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir usar como agente citotóxico el compuesto de fórmula (I-f) del documento D2 en el conjugado de D5, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

El documento D5 también divulga que L es un enlazador como acetil-lisina-valinacitrulina-paminobencilocarbonilo (AcLys-VC-PABC), maleimidocapronic-valina-citrulina-p-aminobenciloxicarbonil (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 23 a 32 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.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	EP1508570	1 a 32	Nivel inventivo
D4	US2008280288	1 a 21	Nivel inventivo
D5	WO2015015401	22 a 32	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En cuanto a la falta de claridad y sustento el solicitante manifiesta que, en el marco de la respuesta al examen de patentabilidad, el Capítulo Reivindicatorio fue modificado, restringido y aclarado, y aceptado por esta Oficina para su evaluación. Las actuales 32 reivindicaciones están dirigidas a proteger un conjugado anticuerpo-fármaco modulador de empalme de fórmula Ab-(L-D)p, cuyas características esenciales incluyen:

Un modulador de empalme de estructura Z”, con sustituyentes R1-R8 definidos y sustentados experimentalmente, un enlazador escindible L (de tipo peptídico o glucuronídico), no presente en las estructuras divulgadas, un valor de p (carga del fármaco) definido estructuralmente y funcionalmente y la conjugación específica al anticuerpo por residuos de cisteína mediante maleimida o derivados (ej. MC), con presencia de espaciadores auto-inmolantes (pABC).

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad y sustento técnico continúa siendo pertinente, conforme a lo reflejado en el actual examen de patentabilidad, en particular, las reivindicaciones 1 y 3 a 6 no son concisas, dado que utilizan expresiones redundantes para definir el enlazador escindible “L”, sin delimitarlo estructuralmente de forma precisa, y la reivindicación 17 contiene una formulación ambigua (“unidad espaciadora auto-inmolante”) que no permite identificar las estructuras concretas incluidas. Igualmente, la reivindicación 24 carece de claridad al no diferenciar correctamente los componentes L y D dentro del grupo L-D, dificultando su interpretación técnica. Se requiere que dichas definiciones sean reformuladas, eliminando ambigüedades y limitando el número de alternativas a aquellas sustentadas experimentalmente.

Asimismo, se observa que el capítulo descriptivo de la solicitud no divulga la invención de forma suficientemente clara y completa, conforme al Artículo 28 de la Decisión 486, ya que el alcance general de las reivindicaciones no está debidamente soportado por los ejemplos presentados. Específicamente, solo se ilustran moduladores de empalme tipo pladienólida (Tabla 7), enlazadores definidos (Tabla 8) y compuestos L-D concretos



Oficio N° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

(Tabla 9), unidos a anticuerpos específicos (trastuzumab, B-B4 y 1c1), sin evidencia experimental que respalde la funcionalidad de todas las variantes estructurales comprendidas en las reivindicaciones. Por tanto, se sugiere limitar el ámbito de protección a conjugados debidamente sintetizados y probados, conforme al principio de suficiencia descriptiva y sin ampliar la divulgación original, de acuerdo con el Artículo 34 de la misma norma comunitaria.

En cuanto a la falta de nivel inventivo de la solicitud en estudio, el solicitante manifiesta que las enseñanzas combinadas de los documentos D2 (EP1508570) y D4 (US2008280288) no permiten derivar de forma obvia todas y cada una de las características técnicas esenciales de los compuestos de Fórmula (III) ni de los conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) definidos en las nuevas Reivindicaciones. Específicamente, ni D2 ni D4 describen el uso de moduladores de empalme estructuralmente análogos a los reivindicados, ni mucho menos su conjugación mediante un enlazador escindible que comprenda un resto peptídico o de glucuronida unido a través de maleimida a residuos de cisteína del anticuerpo. Además, no existe motivación técnica alguna en el arte previo que conduzca al experto a seleccionar e integrar dichas estructuras, lo cual constituye una construcción retrospectiva (hindsight) carente de base fáctica.

Adicionalmente, se han presentado resultados experimentales que evidencian efectos técnicos concretos e inesperados, tales como la alta afinidad por el complejo SF3b, actividad de empalme in vitro y citotoxicidad en líneas celulares HER2+, con valores de GI_{50} en rango nanomolar. Estas propiedades han sido verificadas tanto para los compuestos libres como para los conjugados ADC (ver Tablas 11 a 18 y Párrafos [0162]–[0181]), reforzando la existencia de actividad inventiva. La invención ha sido reconocida como patentable en jurisdicciones como EE. UU. (US 12,172,986), Japón (JP 7390315) e Israel, lo que constituye un indicio sólido de mérito técnico internacional y confirma que las reivindicaciones presentadas cumplen los requisitos del Artículo 18 de la Decisión 486. 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.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que, con la información acá consignada, los resultados experimentales aportados no son suficientes para superar la objeción de falta de nivel inventivo, al ser contrastados con el contenido técnico de los documentos D2 (EP1508570), D4 (US2008280288) y D5 (WO2015/015401). Particularmente, las reivindicaciones independientes 1 y 22, junto con sus respectivas reivindicaciones dependientes, carecen de nivel inventivo, ya que los elementos que las diferencian respecto al estado de la técnica —como el uso de un enlazador escindible tipo piperazina o la incorporación de un derivado específico de pladienólida— ya están divulgados parcial o completamente en dichos documentos, o bien son combinaciones obvias para una persona normalmente versada en la materia.

Tanto D2 como D4 describen compuestos pladienólida funcionalizados y enlazadores escindibles con estructuras tipo $-NRdN^5$ o $-OC(=O)NR15R16$. Además, D5 enseña directamente conjugados anticuerpo-fármaco de la forma $Ab-(L-D)p$, con características similares, incluyendo el uso de anticuerpos como trastuzumab, restos peptídicos escindibles (como Val-Cit) y espaciadores como PABC. Si bien la solicitud presenta datos de actividad antitumoral y afinidad por SF3b, estos no demuestran un efecto técnico inesperado atribuible exclusivamente a las modificaciones estructurales reivindicadas, sino a la combinación funcional completa del ADC, ya anticipada en el estado del arte.

Oficio N° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

Por tanto, en aplicación del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se concluye que las diferencias identificadas con respecto a los documentos D2, D4 y D5 no bastan para conferir nivel inventivo a las reivindicaciones evaluadas.

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° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0016137		1°		2°		3°		4°	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/035015		31/05/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
01/06/2018				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 a 32
Palabras clave utilizadas	Antibody drug conjugates anti-HER2 antibody splicing modulator OR splicing inhibitor linker spliceosome Pladienolide and conjugat* and cleava*. Pladienolide and conjugat* and glucoronid*. Pladienolide and antibod*. MC-Val-Ala-PAB-PNP AND Pladienolid*. MC-Val-Cit-PAB-PNP and pladienolid. C-Val-Ala-PAB-PNP AND Conjugat* AND cancer AND Her2
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61P 35/00, C07D 405/00, A61K 39/00, C07K 7/00, C07K 14/00

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	NC2016/0005345	15/12/2016	-	-	A
	NC2018/0008667	16/08/2018	-	-	A
	NC2020/0013834	09/04/2018 (Fecha prioridad)	-	-	A
	NC2016/0000187	25/07/2016	-	-	A
ISA	EP1508570	23/02/2005	1 a 32	(Descripción. Pág 2. Párr. [0004], Pág. 6-19)	X, Y
	WO2014068443	08/05/2014	-	-	A
	Puthenveetil, S., et al. PLOS ONE	2017	-	-	A
	Li, L., et al. Annals of Oncology	2017	-	-	A
Espacenet	WO2006060533	08/06/2006	-	-	A
	CN105188763	23/12/2015	-	-	A
	RU2006147264	20/07/2008	-	-	A
	EP2478912	25/07/2012	-	-	A

Oficio N° 8807 de 9 de junio de 2025

Ref. Expediente N° NC2020/0016137

	WO2016030791	03/03/2016	-	-	A
	US20140275010	18/09/2014	-	-	A
	EP2136209	23/12/2009	-	-	A
	US2016297885	13/10/2016	-	-	A
STN	US20160193356	20/01/2020	-	-	A
PatBase	US2017210812	27/07/2017	-	-	A
	US2017151341	01/06/2017	-	-	A
	WO2015/015401	05/02/2015	22-32	Reiv. 25, 30, 31, 34, Pág. 102, línea 23 – Pág. 103, línea 5, Pág. 119, líneas 3-10	Y
	US2016297885	13/10/2016	-	-	A
	US2008280288	13/11/2008	1-21	(Descripción Pág. 2 y 4; Reivindicación 6 Pág. 14).	Y
Google Académico	Fu, Y., et al. <i>Antibody Therapeutics</i>	2018	-	-	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			
		Fu, Y., & Ho, M. (2018). DNA Damaging Agent Based Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. <i>Antibody Therapeutics</i> . doi:10.1093/abt/tby007			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “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. “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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.					
Fecha del reporte de búsqueda: 28/05/2024					