

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente No. **NC2021/0016552**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO INHIBIDORES DE MCL-1 Y SUS MÉTODOS DE USO”**

Solicitantes: **LES LABORATOIRES SERVIER
NOVARTIS AG**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 5219** notificado electrónicamente el 14 de abril de 2025, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a la Descripción y a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el Examinador, se presenta en esta oportunidad una nueva memoria descriptiva y un nuevo pliego reivindicatorio conformado por treinta y tres (33) reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

- Se ha corregido los números de identificación de secuencia en la memoria descriptiva, renumerando uno de SEQ ID N°:17 como SEQ ID N°:70 y uno de SEQ ID N°:22 como SEQ ID N°:71 ya que cada secuencia debe tener un número de identificación de secuencia único.

- No se incluye las reivindicaciones anteriores 2, 12-19, 25-27, 40, 43-47, 50-65 y 67-69. Las demás reivindicaciones han sido reenumeradas y sus dependencias modificadas en consecuencia.
- La reivindicación 1 ha sido modificada para definir con mayor precisión las variables Ab, -(L-D), R¹, L₁, Lp, D, L₃ y R². Se puede hallar sustento para estas modificaciones a lo largo de la memoria descriptiva, por ejemplo, en las reivindicaciones anteriores 2-12, 17, 20, 21, 27 y 40 y el párrafo [284].
- La reivindicación anterior 10 (ahora reivindicación 9) ha sido modificada para aclarar que la porción hidrofílica está representada por R² y para reemplazar “*opcionalmente sustituido*” por “*no sustituido o sustituido*”.
- La reivindicación anterior 11 (ahora reivindicación 10) ha sido modificada para aclarar que la porción hidrofílica está representada por R².
- La reivindicación anterior 20 (ahora reivindicación 11) ha sido modificada con el ánimo de no incluir el término “y/o”, reemplazándolo por el término “o”.
- La reivindicación anterior 22 (ahora reivindicación 13) ha sido modificada para aclarar que la variable “D” es un inhibidor de Mcl-1 según se define en la reivindicación 1.
- La reivindicación anterior 28 (ahora reivindicación 16) ha sido modificada para: reubicar y aclarar la frase “*o el enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o derivado deuterado del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores*” a fin de que siga inmediatamente a la estructura de la Fórmula (III). Lo anterior ha permitido excluir las expresiones “*opcionalmente*”, para definir los sustituyentes de C_{y01}, C_{y02}, C_{y05} y C_{y06}. Se puede hallar sustento para esta modificación en el párrafo [284] de la memoria descriptiva. También se ha reemplazado la “*fórmula (I)*” con la “*fórmula (II)*”, permitiendo favorecer la claridad de la frase final de la reivindicación al mencionar “*en donde uno de R₀₃, R₀₉ o R₀₁₂, si está presente, está unido de manera covalente al conector*”.

- La reivindicación anterior 34 (ahora reivindicación 22) ha sido modificada para no incluir el término “*opcionalmente*” y para definir los sustituyentes de C_{y02}. Se puede hallar sustento para esta modificación en el párrafo [284] de la memoria descriptiva.
- La reivindicación anterior 37 (ahora reivindicación 25) ha sido modificada para no incluir la referencia a la fórmula (I).
- La reivindicación anterior 38 (ahora reivindicación 26) ha sido modificada para no incluir los ítems (15)-(17), a fin de favorecer la claridad de la frase respecto a “*un enantiómero, diasteroisómero, atropisómero, o derivado deuterado del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los precedentes*”.
- La reivindicación anterior 39 (ahora reivindicación 27) ha sido modificada para reemplazar la referencia a la Tabla A con las estructuras químicas de la Tabla A y para favorecer la claridad de la frase respecto a “*un enantiómero, diasteroisómero, atropisómero, o derivado deuterado del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los precedentes*”.
- Las reivindicaciones anteriores 41 y 42 (ahora reivindicaciones 28 y 29) han sido modificadas para depender de las reivindicaciones actuales 1-27 y para mencionar “*conjugado de anticuerpo-fármaco*” en el preámbulo de las reivindicaciones.
- Se ha añadido la nueva reivindicación 30. Se puede hallar sustento para la misma a lo largo de la memoria descriptiva, por ejemplo, en la reivindicación anterior 68.
- La reivindicación anterior 48 (ahora reivindicación 31) ha sido modificada para excluir las expresiones “*aproximadamente*” y “*por ejemplo*”, así como para especificar que la composición es una composición farmacéutica.
- La reivindicación anterior 49 (ahora reivindicación 32) ha sido modificada para actualizar el preámbulo y añadir la mención a la “*composición farmacéutica de la reivindicación 31*”.

Estas modificaciones no amplían el objeto inicialmente solicitado y se encuentran debidamente soportadas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, según se allegaron inicialmente.

2. Excepción de Patentabilidad

De conformidad con lo indicado anteriormente, las anteriores reivindicaciones 50 a 65 no han sido incluidas en esta oportunidad, por lo que esta objeción ya no es aplicable.

3. Sobre la Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

En relación con las objeciones planteadas por el Examinador, se desea poner de presente lo siguiente:

3.1. Reivindicación 2

El Examinador objeta la reivindicación 2 por supuestamente ser poco clara al mencionar que -(L-D) es de fórmula (D) cuando la reivindicación 1 especifica que -(L-D) es de fórmula (C). Con el único propósito de avanzar en la tramitación de la solicitud, la reivindicación 2 no ha sido incluida y la reivindicación 1 fue modificada para mencionar que -(L-D) es de la fórmula (D), lo cual deja sin efecto la objeción.

3.2. Reivindicaciones 1 y 2

El Examinador objeta las reivindicaciones 1 y 2 por supuestamente poco claras al definir los elementos de la reivindicación R¹, L₁, L_p, D, G₁-L₂-A, L₃ y R² con una frase en lugar de una estructura molecular o nombre químico.

El Solicitante respetuosamente disiente; sin embargo, con el único propósito de avanzar en la tramitación, la reivindicación 2 no ha sido incluida y la reivindicación 1 ha sido modificada para definir con mayor precisión los elementos de la reivindicación R¹, L₁, L_p, D, G₁-L₂-A, L₃ y R² con fórmulas estructurales específicas. En consecuencia, se solicita respetuosamente que se retire la objeción.

3.3. Reivindicaciones 13, 14 y 16

El Examinador objeta las reivindicaciones 13, 14 y 16 por supuestamente ser poco claras al mencionar *“el grupo de unión se forma mediante una reacción que comprende por lo menos un grupo reactivo”* en lugar de *recitar una estructura o nombre químico*. Con el único propósito de avanzar en la tramitación, las reivindicaciones 13, 14 y 16 no han sido incluidas, de modo que la objeción queda sin efecto.

3.4. Reivindicaciones 48 y 49

El Examinador objeta las reivindicaciones anteriores 48 y 49 (ahora reivindicaciones 31 y 32) por supuestamente ser poco claras al reivindicar una composición que comprende múltiples copias del conjugado de anticuerpo con un valor p promedio, lo que supuestamente no identifica los componentes de manera inequívoca.

El Solicitante respetuosamente disiente; sin embargo, únicamente para favorecer la claridad de la solicitud, la reivindicación anterior 48 (ahora reivindicación 31) ha sido modificada para excluir las expresiones “*aproximadamente*” y “*por ejemplo*” y especificar que la composición es una composición farmacéutica. El Solicitante respetuosamente afirma que la reivindicación anterior 48 (ahora reivindicación 31) es clara, ya que define los componentes esenciales de la composición farmacéutica reivindicada, es decir, la estructura del conjugado de anticuerpo-fármaco y el valor promedio de p, que representa el número de inhibidores de Mcl-1 (D) por anticuerpo Ab. La reivindicación anterior 49 (ahora reivindicación 32) define de manera similar el componente esencial, la estructura del conjugado anticuerpo-fármaco, y también está claramente definida. Se solicita respetuosamente que se reconsidere y retire la objeción.

3.5. “Opcionalmente”, “al menos” e “y/o”

El Examinador objeta las reivindicaciones 10, 13, 15, 20, 26-28, 34, 38 y 39 (ahora reivindicaciones 9, 11, 16, 22, 26 y 27) por ser supuestamente poco claras por incluir los términos “*opcionalmente*”, “*al menos*” e “*y/o*”, que supuestamente son relativos y carecen de precisión. Con el único propósito de avanzar en la tramitación, las reivindicaciones se han modificado para no incluir todas las menciones a los términos “*opcionalmente*”, “*al menos*” e “*y/o*”, dejando sin efecto la objeción.

3.6. Reivindicaciones independientes

El Examinador objeta la reivindicación 68 por incluir todas las características técnicas esenciales de la reivindicación 1, pero no depender de la reivindicación 1. Además, el Examinador objeta las reivindicaciones por supuestamente carecer de concisión al incluir múltiples reivindicaciones independientes. Con el único propósito de avanzar en la tramitación, las reivindicaciones independientes 40 y 68 no han sido incluidas. Tal como se puede determinar, la única reivindicación independiente en el pliego reivindicatorio que se acompaña es la reivindicación 1, de modo que la objeción queda sin efecto.

3.7. Reivindicación 39

El Examinador objeta la reivindicación anterior 39 (ahora reivindicación 27) por hacer referencia a la memoria descriptiva. Con el único propósito de avanzar en la

tramitación, la reivindicación anterior 39 (ahora reivindicación 27) ha sido modificada para no hacer referencia a la tabla, como sugirió el Examinador, dejando sin efecto la objeción.

3.8. Soporte y concisión

El Examinador objeta las reivindicaciones anteriores 1-19, 21-37 y 39 (ahora reivindicaciones 1-27) por supuestamente no ser concisas ni tener sustento suficiente en la memoria descriptiva como para definir Ab, L, D y p funcionalmente. El Examinador afirma que estas reivindicaciones cubren un número muy grande de alternativas que supuestamente son una generalización indebidamente amplia de los compuestos ejemplificados.

El Solicitante respetuosamente disiente; sin embargo, con el único propósito de avanzar en la tramitación, la reivindicación 1 ha sido modificada para eliminar las variables G_1 -L₂-A y L₂ y para definir adicionalmente las variables Ab, -(L-D), R¹, L₁, L_p, D, L₃ y R². Tal como fue modificada, la reivindicación 1 incluye secuencias CDR de anticuerpos específicas, grupos de unión, grupos espaciadores de puente, grupos peptídicos y compuestos de fórmula (II), que representan una generalización razonable de los conjugados de anticuerpo-fármaco ejemplificados en la memoria descriptiva, como los descritos en las tablas 16, 16a, 16b y 22. Las variables han sido definidas para incluir estructuras específicas. Se solicita respetuosamente que se reconsidere y retire la objeción.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de Invención

El Examinador objeta las reivindicaciones por una supuesta falta de unidad de invención. El Examinador divide las reivindicaciones en dos grupos inventivos:

Grupo Inventivo 1: Reivindicaciones 1-39, 66-68, y parcialmente la reivindicación 47, dirigidas a compuestos conjugados de fórmula (1), composiciones que los comprenden y métodos para fabricarlos; y

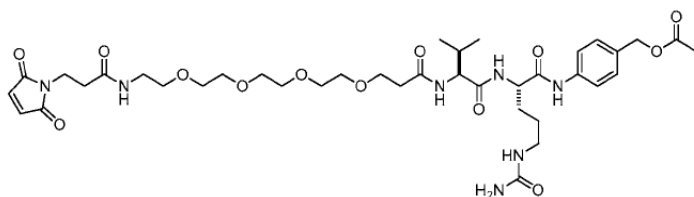
Grupo Inventivo 2: Reivindicaciones 40-46 y parcialmente la reivindicación 47, dirigidas a anticuerpos anti-CD74, ácidos nucleicos que los codifican, vectores que los comprenden, líneas celulares que comprenden al vector y método para elaborar el anticuerpo.

Sin manifestarse de acuerdo con la objeción, el Solicitante acompaña reivindicaciones dirigidas al Grupo Inventivo 1 para su examen. Las reivindicaciones han sido modificadas para dirigirse a compuestos conjugados de fórmula (1). En consecuencia, se solicita respetuosamente que se retire la objeción.

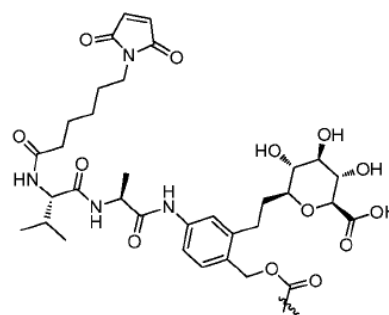
No obstante lo anterior, el Solicitante se reserva el derecho de presentar solicitudes divisionales dirigidas al objeto que no ha sido incluido en esta oportunidad.

5. Sobre el Nivel Inventivo

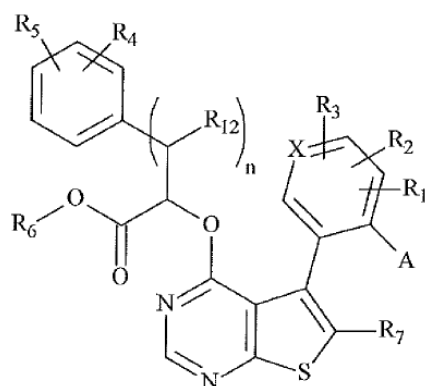
El Examinador objeta las reivindicaciones anteriores 1-38, 47, 49, 66 y 68 (ahora reivindicaciones 1-33) por supuestamente carecer de nivel inventivo en vista de CN 107207553 (D1), y WO 2015/097123 (D2). El Examinador opina que D1 divulga compuestos conjugados, equivalentes a la reivindicación anterior 1, que comprenden un inhibidor de Bcl-xL y enlazadores, como las fórmulas (IVa.1) y (IVb.19), reproducidas a continuación. El Examinador reconoce que la reivindicación anterior 1 difiere de D1 en el anticuerpo anti-CD74 específicamente seleccionado; sin embargo, indica que D1 menciona el anticuerpo anti-CD74 en las páginas 87-90 y, por lo tanto, considera obvias las reivindicaciones anteriores 1-38, 47, 49, 66 y 68 sobre D1. Además, el Examinador cita D2 como divulgador de compuestos de fórmula (I), reproducidos a continuación, que supuestamente son equivalentes a la fórmula (I) de la reivindicación anterior 25.



Fórmula de D1 (IVa.1)



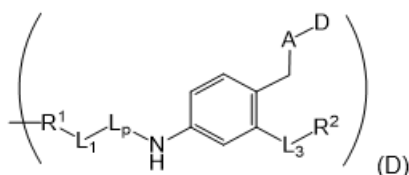
Fórmula de D1 (IVb.19)



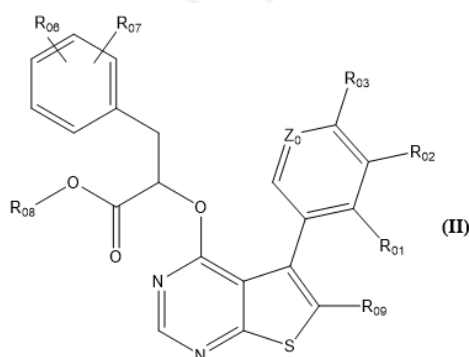
Fórmula de D2 (I)

El Solicitante respetuosamente disiente. Con el único propósito de avanzar en el trámite de la solicitud, la Reivindicación 1 ha sido modificada para definir con mayor precisión las variables Ab, -(L-D), R¹, L₁, L_p, D, L₃ y R². Tal como fue modificada, el anticuerpo anti-CD74 se define por secuencias específicas de CDR de cadena pesada y ligera. El Examinador ha reconocido que las reivindicaciones anteriores diferían de D1 y D2 en la selección del anticuerpo anti-CD74. Si bien D1 menciona posibles anticuerpos para conjugación, incluido el anti-CD74, D1 no identifica un anticuerpo anti-CD74 con ninguna especificidad, y mucho menos las secuencias específicas de CDR como lo requiere la reivindicación 1 modificada. No hay información ni D1 ni en D2 en absoluto que orienten a un experto en la materia a elegir un anticuerpo anti-CD74 con las secuencias específicas de CDR como lo requiere la reivindicación 1 modificada. Al menos por esta razón, las reivindicaciones que se acompañan son inventivas con respecto a D1 y D2, cada uno por sí solo o en combinación.

Además, tal como fueron modificadas, las estructuras de L en la reivindicación 1 no son equivalentes a las estructuras de D1 y D2. Por ejemplo, el Examinador indica que la fórmula (IVa.1) y la fórmula (IVb.19) de D1 son equivalentes a L de la reivindicación 1 anterior. Tal como fue modificada, -(L-D) está representada por la fórmula (D), reproducida a continuación. La fórmula (IVa.1) de D1 carece del anillo bencílico 1,3,4-sustituido de la fórmula (D) y la fórmula (IVb.19) de D1 difiere de la fórmula (D) en al menos la variable L₃, que no puede ser un -CH₂-CH₂-.



Además, tal como fue modificada, la reivindicación 1 define D como un inhibidor de Mcl-1 de fórmula (II), reproducida a continuación. D1 se refiere a inhibidores de Bcl-xL de fórmulas (IIa) y (IIb), que difieren en gran medida del inhibidor de Mcl-1 de fórmula (II) en la presente reivindicación 1. Aunque D2 revela compuestos inhibidores de Mcl-1 de fórmula (I), no contempla conjugar los compuestos de D2 con un anticuerpo, y mucho menos un anticuerpo anti-CD74 con secuencias CDR específicas como lo requiere la reivindicación 1 actual. Además, la reivindicación 1 que se acompaña requiere que el inhibidor de Mcl-1 D esté conectado al enlazador a través de una posición específica, en el grupo R₀₃, R₀₉ o R₀₁₂ de la fórmula (II). Nada en D2 proporciona enseñanza o sugerencia alguna para conjugar los compuestos allí divulgados con un anticuerpo, y mucho menos unir los compuestos en una posición específica del compuesto inhibidor de Mcl-1 como lo requiere la reivindicación 1 actual.



Además, la presente solicitud ha demostrado que los conjugados anticuerpo-fármaco actualmente reivindicados inhiben la proliferación celular en múltiples líneas celulares cancerosas y tienen efectos terapéuticos *in vivo* en múltiples modelos animales de cáncer.

Específicamente, los Ejemplos 5-10 de la presente solicitud han demostrado las actividades *in vitro* de los ADC reivindicados en líneas celulares de DLBCL, línea celular de AML Monomac1, KMS-21BM, KMS-20, Kasumi-6, NOMO-1, EOL-1, etc. Véase la memoria descriptiva, tablas 18-22. Muchos de los ADC reivindicados muestran actividades en el rango nanomolar con un solo dígito en múltiples líneas celulares cancerosas. Id., tabla 22.

Como se discutió más arriba, ni D1 ni D2, solos o en combinación, enseñan o sugieren que un inhibidor de Mcl-1 podría usarse para formar un ADC anti-CD74 que pueda tratar eficazmente el cáncer, y mucho menos el inhibidor específico de Mcl-1, el compuesto de Fórmula (II), con una posición de enlace específica como lo requieren

las reivindicaciones actuales. En ausencia de cualquier enseñanza o sugerencia, una persona experta en la materia no podría esperar razonablemente que un compuesto de Fórmula (II) conectado con un anticuerpo anti-CD74 a través de una posición específica pudiera dar lugar a conjugados con potentes actividades inhibitoras contra múltiples líneas celulares cancerosas.

En resumen, ni D1 ni D2, solos o en combinación, enseñan o sugieren los conjugados de fármaco anticuerpo anti-CD74 actualmente reivindicados. D1 y D2 no enseñan un anticuerpo anti-CD74 específico, y mucho menos el anticuerpo anti-CD74 definido por secuencias CDR específicas como lo exige la reivindicación 1. Además, ni D1 ni D2 contemplan la conjugación de un compuesto inhibidor de Mcl-1 de fórmula (II) al anticuerpo anti-CD74, y mucho menos a través del grupo R03, R09 o R012 de la fórmula (II) con un enlazador L que contenga la porción L3-R2 según lo definido por la reivindicación 1. Además, nada en D1 y D2 proporciona una expectativa razonable de que los conjugados reivindicados tendrían potentes actividades antitumorales como se demostró en la presente solicitud.

Por al menos todos los motivos anteriormente detallados, las reivindicaciones que se acompañan tienen nivel inventivo sobre los documentos del estado de la técnica citados. Se solicita respetuosamente la reconsideración y el retiro de la objeción.

Por lo tanto, la presente solicitud es inventiva a la luz de los documentos D1 y D2, cumpliendo así con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

6. Pago por Nuevo Examen de Patentabilidad y por Modificación de la Solicitud

Teniendo en cuenta lo mencionado en el literal d), de la sección 1.2.2.5.1., del Título X de la Circular Única, se presenta junto con este escrito, copia del recibo de la tasa por un nuevo examen de patentabilidad.

Se solicita atentamente tener en cuenta este pago y llevar a cabo un nuevo examen de patentabilidad.

Igualmente, se adjunta copia del recibo por concepto de modificación de solicitud en trámite.

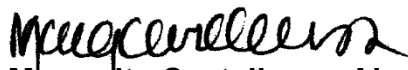
7. Conclusión

En vista de los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones actuales cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

8. Anexos

- Nueva memoria descriptiva.
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por treinta y tres (33) reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.
- Copia del recibo por concepto de modificación de solicitud en trámite.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/jms
P5677



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0016552

Recibo: 25-163676

Fecha: 11/07/2025

CASTELLANOS & CO

NI: 8.001.746.411

Pago PSE No: 1133833

CUS: 1620471611

Patente PCT

CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO INHIBIDORES DE MCL-1 Y SUS MÉTODOS DE USO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,522,000	\$ 1,522,000
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 1,747,000