

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2024/0006782
Asunto: Solicitud de patente de invención para: "CONJUGADOS DE ANTICUERPO MODULADOR DE EMPALME-FÁRMACO Y MÉTODOS DE USO"
Solicitante: EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.
Fecha de solicitud: 2 de mayo de 2024

RESPUESTA A SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio Nro. **5266**, emitido el 14 de abril de 2025 y notificado el 15 de abril de 2025, y para el cual solicité prórroga el 10 de julio de 2025.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En primer lugar, y con el ánimo de limitar el alcance de la presente Solicitud, adjunto un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que tiene como base el actualmente presentado, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- La **Nueva Reivindicación 1** corresponde a la Reivindicación 3 actualmente presentada, la cual ahora define el compuesto L-D como el principal objeto inventivo de la presente Solicitud Divisional. En esta nueva reivindicación se han incluido (i) la estructura corregida de la fórmula (IV), sin el sustituyente R⁸ repetido, y (ii) las definiciones de las opciones de sustituyentes para la Fórmula (IV) (*correspondiente al modulador de empalme D*), de conformidad con las características técnicas de la Reivindicación 1 actualmente presentada. Asimismo, se ha incluido una caracterización estructural del enlazador escindible L, de

acuerdo con las características técnicas de las Reivindicaciones 4 y 5 actualmente presentadas.

- La **Nueva Reivindicación 2** corresponde a una nueva reivindicación que define estructuras particulares del modulador de empalme, que hace parte del compuesto L-D de la Nueva Reivindicación 1. Dicha materia corresponde a una selección de las estructuras originalmente definidas en la Reivindicación 2 actualmente presentada.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 3 y 4** corresponden a las Reivindicaciones 6 y 7 actualmente presentadas.
- La **Nueva Reivindicación 5** corresponde a la Reivindicación 8 actualmente presentada, en donde la definición estructural del enlazador escindible del compuesto L-D fue ajustada para incluir opciones adicionales para dicha estructura, de conformidad con las limitaciones introducidas en la Nueva Reivindicación 1.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 6 a 8** corresponden a las Reivindicaciones 9 a 11 actualmente presentadas.
- La **Nueva Reivindicación 9** corresponde a la Reivindicación 12 actualmente presentada, en donde la estructura del enlazador escindible L del compuesto L-D fue definida por opciones adicionales según la unidad espaciadora que une el enlazador con el compuesto modulador de empalme. Dichas opciones encuentran pleno sustento en las características técnicas de la Reivindicación 13 actualmente presentada.
- La **Nueva Reivindicación 10** corresponde a la Reivindicación 14 actualmente presentada, en donde la definición estructural del enlazador escindible del compuesto L-D fue ajustada para incluir opciones adicionales, de conformidad con las limitaciones introducidas en las Nuevas Reivindicaciones 1 y 9.
- La **Nueva Reivindicación 11** corresponde a la Reivindicación 15 actualmente presentada.
- La **Nueva Reivindicación 12** corresponde a la Reivindicación 16 actualmente presentada, en donde la definición del anticuerpo Ab del conjugado reivindicado fue modificada para darse en términos de los antígenos/receptores a los que se dirige el anticuerpo. Dichas

modificaciones encuentran pleno sustento en las características técnicas de la Reivindicación 17 actualmente presentada.

- La **Nueva Reivindicación 13** corresponde a la Reivindicación 17 actualmente presentada, de donde se eliminaron las definiciones de las células a las que se dirige el anticuerpo Ab del conjugado reivindicado. Dicho cambio se realiza de conformidad con las modificaciones a la Reivindicación 16 actualmente presentada.
- Las **Nuevas Reivindicaciones 14 a 16** corresponden a las Reivindicaciones 18 a 20 actualmente presentadas.

Según todo lo anterior, las **Reivindicaciones 1, 2, 4, 5, y 13** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron eliminadas del documento modificado. Adicionalmente, por favor note que la numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones descritas.

Así las cosas, el **Nuevo Capítulo Reivindicatorio está conformado por 16 reivindicaciones**, cuyas modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación inicial. Estas modificaciones se realizan sin perjuicio ni aquiescencia a ninguno de los argumentos presentados por su Despacho, y sin renunciar a ninguna materia incluida en la Solicitud original.

II. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

En esta nueva instancia, el Examinador insiste en que el título original de la Solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. En respuesta a tal observación *-y de acuerdo con la sugerencia del Examinador-*, el Solicitante desea modificar el título de la invención para que sea el siguiente:

*“CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO QUE COMPRENDEN MODULADORES DE EMPALME
DERIVADOS DE PLADIENOLIDA PARA CÁNCER”*

Dicho título describe el objeto y campo industrial de la invención y es concordante con la materia descrita y reivindicada que se presenta junto con el presente Memorial, de conformidad con las disposiciones del Artículo 27, literal d) de la Decisión Andina 482 de 2000.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas al Capítulo Reivindicatorio, quisiera nuevamente manifestar que la Solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con un alcance más limitado. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

3.1. El Examinador considera que existen elementos que son esenciales para la invención que no se incluyen en la reivindicación principal, por lo que considera que el Capítulo Reivindicatorio no define adecuadamente la materia que se desea proteger.

Frente a dicha observación, el Solicitante quisiera primero señalar que, de acuerdo con lo descrito en el Numeral I del presente Memorial, las reivindicaciones fueron modificadas para limitar el alcance de la invención. En este sentido, el objeto principal (*Nueva Reivindicación 1*) ahora corresponde al **compuesto (L-D) de Fórmula (IV-A)**, en donde:

- D comprende un modulador de empalme de Fórmula (IV), y
- L es un enlazador escindible que comprende un resto peptídico escindible (*seleccionado entre Val-Cit, Val-Ala, Glu-Val-Cit o Ala-Ala-Asn*) o un resto de glucuronida escindible (*que comprende un resto de β -glucuronida*).

Como se explicó, la Nueva Reivindicación 1 incorpora las limitaciones de las Reivindicaciones 4 y 5 anteriores y, por lo tanto, contiene estructuras de las características esenciales de la invención (*es decir, se provee una caracterización estructural al resto escindible que facilita la separación del enlazador de la carga útil en el microambiente tumoral*).

Es preciso también notar que los **conjugados anticuerpo-fármaco** correspondientes se definen de forma independiente en la Nueva Reivindicación 12, la cual también provee definiciones estructurales para las características esenciales de la invención. En este aspecto, quisiera respetuosamente manifestar que el Solicitante tiene derecho a incluir tantas reivindicaciones

independientes como considere necesarias para cubrir adecuadamente la unidad inventiva de la Solicitud.

Con las anteriores inclusiones, se considera que los compuestos (L-D) de Fórmula (IV-A) y los conjugados anticuerpo-fármaco de Fórmula (I) de la invención están completamente definidos por sus componentes esenciales que contribuyen con el efecto y solución al problema técnico que la Solicitud pretender resolver. De este modo, el nuevo alcance de las reivindicaciones es suficiente para proveer la caracterización adecuada de la invención, y por lo tanto, subsanar dicho requerimiento intrínsecamente.

3.2. El Examinador nota que la caracterización de la Reivindicación 1 actualmente presentada no es clara, porque la estructura de la Fórmula (IV) incluye un sustituyente R⁸ en la posición donde la misma estructura en la Descripción indica que debería estar un sustituyente R⁶.

Con el único propósito de facilitar el trámite de la Solicitud, quisiera notar que la Reivindicación 1 actualmente presentada fue eliminada del Nuevo Pliego Reivindicatorio que se presenta junto con este Memorial. Adicionalmente, las correspondientes características introducidas en la Nueva Reivindicación 1, incluyendo la estructura de la fórmula (IV), fueron adecuadas para solventar los problemas de claridad.

En este sentido, la fórmula Markush de la Nueva Reivindicación 1 coincide con la estructura de la Descripción, denotando el posicionamiento correcto de los sustituyentes R⁶ y R⁸, sin estar ninguno de los dos repetidos. , de acuerdo con la solicitud del examinador. Como indica el Examinador, se trata de una observación formal menor, considerando que las divulgaciones originales presentan la estructura correcta. Por ello, las correcciones introducidas no amplían el alcance original, superando así cualquier observación de su Despacho al respecto.

3.3. El Examinador insiste en que, en las Reivindicaciones 16 y 17 actualmente presentadas, la referencia a la célula a la que se une el anticuerpo del conjugado no es una característica técnicas de la invención, y -de hecho- es una alusión a un método de tratamiento.

Al respecto, quisiera notar que la caracterización actual de las reivindicaciones objetadas fue realizada de conformidad con las sugerencias obtenidas en la reunión del 9 de diciembre de 2024, solicitada para discutir las observaciones del Primer Examen de Patentabilidad (*Oficio No. 15695*).

En este sentido, los Examinadores que atendieron dicha reunión indicaron que una definición aceptable involucraría caracterizar las células diana por los receptores que se expresan en sus superficies y que son reconocidos por los correspondientes anticuerpos. La actual definición de dichas reivindicaciones cumple con tal requisito, pues efectivamente define dichas células por tales receptores. De esta forma, se sigue sin entender el porqué de las observaciones correspondientes.

Ahora bien, con el único propósito de facilitar el trámite de la Solicitud y sin reconocer la validez de la objeción, el Solicitante modificó la Nueva Reivindicación 12 (*correspondiente a la Reivindicación 16 actualmente presentada*) para eliminar la referencia a la “célula neoplásica” y definir los anticuerpos del conjugado por los receptores diana específicos a los que se une.¹ Con esta especificación no cabe duda de que la caracterización de dicha reivindicación es completamente válida y, por ende, se deben dar por superadas las objeciones de claridad correspondientes.

3.4. *El Examinador indica que las Reivindicaciones 3, 11, 12, y 16 actualmente presentadas tampoco son claras porque el enlazador escindible L sigue sin caracterizarse estructuralmente.*

Frente a tal observación, y como se describió en el Numeral I del presente Memorial, quisiera primero resaltar que el alcance de la Nueva Reivindicación 1 fue limitado, de modo que el enlazador escindible L ahora se encuentra definido por estructuras particulares. En este sentido, se especificó que el resto peptídico escindible (*que es una opción estructural para el enlazador escindible L*) comprende un dipéptido específico (*por ejemplo, Val-Cit o Val-Ala*) o un resto tripeptídico (*por ejemplo, Glu-Val-Cit o Ala-Ala-Asn*).

Dichos enlazadores escindibles particulares son bien conocidos en la técnica y un experto en la materia comprendería fácilmente su alcance y utilidad, según el contexto dado por la Descripción. En este sentido, el Ejemplo 1 de la memoria descriptiva describe la síntesis de enlazadores que contienen los restos dipeptídico y tripeptídico mencionados y cómo unirlos a los compuestos de fórmula (VIII) de la invención (*Párrafos [0952] a [0962], [1049], y [1050] de la Descripción*).

¹ En vista de dicho cambio, la Nueva Reivindicación 13 (*correspondiente a la Reivindicación 17 actualmente presentada*) también modificada para remover la referencia a las células definidas por los receptores a los que se une el anticuerpo, y dejar únicamente la caracterización de los anticuerpos correspondientes por las secuencias de sus CDRs y cadenas variables.

De igual forma, el Solicitante también especificó, en la Nueva Reivindicación 1, que el resto de glucuronida (*que es la otra opción estructural para el enlazador escindible L*) comprende un resto de β -glucuronida (*párrafo [00065]*). Además, la memoria descriptiva también divulga MC- β -glucuronida como un compuesto L-D ejemplar que comprende un enlazador escindible de glucuronida en la Tabla 9. El Ejemplo 9 también muestra que el conjugado correspondiente (*es decir, AB185-ADL13-D4*) mostró una fuerte respuesta de profundidad de empalme tanto en células de cáncer de mama HCC1954 como en células de cáncer gástrico N87 al ser probado *in vivo* (*Párrafo [1244] de la Descripción*).

Frente a la característica “*auto-inmolante*”, el Solicitante ha eliminado la Reivindicación 13 actualmente presentada del nuevo pliego y ha modificado la Reivindicación 12 (*Nueva Reivindicación 9*) para incorporar las limitaciones de la Reivindicación 13 en la nueva reivindicación. De este modo, dicha nueva reivindicación ahora indica que la unidad espaciadora auto-inmolante comprende un p-aminobencilo (pAB) o un p-aminobenciloxicarbonilo (pABC). Como lo podrá corroborar su Despacho, esta limitación proporciona una estructura específica para la reivindicación y está respaldada por la Descripción, por ejemplo, en los párrafos [0343] y [0351].

Finalmente, quisiera reiterar que el Solicitante ha modificado las Reivindicaciones 16 y 17 actualmente presentadas (*Nuevas Reivindicaciones 12 y 13*) para eliminar las referencias a una “*célula neoplásica*”. En este sentido, los anticuerpos del conjugado se han definido mediante los receptores diana específicos, como HER2, de acuerdo con el soporte divulgado en los párrafos [0177] a [0182], [0189], [0190], [0209] y [0210] de la Descripción. De acuerdo con dichas enseñanzas, un experto en la materia también comprendería que dichos anticuerpos se unen covalentemente al compuesto L-D de la invención.

En vista de lo anterior, es claro que las modificaciones descritas proporcionan y describen la estructura completa para el compuesto L-D. Particularmente, se define estructuralmente el tipo de conector (*es decir, un enlazador escindible L definido por secuencias peptídicas o una estructura particular de glucuronida*). De esta forma, amablemente se solicita se considere como superada cualquier objeción de claridad al respecto.

3.5. Finalmente, el Examinador considera que las Reivindicaciones 3 y 16 actualmente presentadas no tienen sustento en la Descripción, dado que la definición del “enlazador escindible” y el “conjugado” comprendería un sinnúmero de estructuras que van más allá del alcance ejemplificado.

Al respecto, quisiera reiterar que el Solicitante ha modificado la Reivindicación 3 actualmente presentada (*Nueva Reivindicación 1*) para limitar el elemento enlazador a enlaces dipéptidos y tripéptidos o a base de una glucuronida específicos. En vista de dicha restricción, la invención no se refiere a cualquier tipo de estructura para dicho enlazador escindible L, sino a opciones particulares que se basan en la materia ejemplificada.

Lo mismo ocurre con el alcance de la Reivindicación 16 actualmente presentada (*Nueva Reivindicación 12*), el cual fue modificado para incluir anticuerpos con antígenos diana específicos, como HER2, entre otros. Esta modificación está respaldada por la memoria descriptiva, al menos, en los párrafos [0174] y [0277]. Como debería reconocer su Despacho, un experto en la materia podría elegir un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno apropiado de la lista de anticuerpos mencionados en la Nueva Reivindicación 12 para elaborar un conjugado de anticuerpo-fármaco. Dado que la Solicitud proporciona métodos rutinarios para conjugar cualquier anticuerpo seleccionado con los compuestos reivindicados, esto también podría hacerse sin una carga excesiva (*Ver, por ejemplo, párrafos [1172] a [1176] de la Descripción*).

En este punto quisiera respetosamente notar que la sugerencia del Examinador, de limitar el objeto de la invención únicamente a los ejemplos proporcionados, es una solicitud injusta, ya que el Solicitante tiene derecho a reivindicar y buscar una *generalización razonable* del objeto ejemplar para evitar que terceros puedan eludir fácilmente la invención, siempre que esté debidamente fundamentada en las enseñanzas de la Descripción. En este sentido, el Examinador debería reconocer que el propósito de los ejemplos es únicamente mostrar cómo se puede realizar la invención y no deben utilizarse como base para exigir una limitación excesiva al alcance las reivindicaciones.

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

IV. EN CUANTO A LA FALTA DE SUFICIENCIA Y CLARIDAD DE LA DESCRIPCIÓN

Según el Concepto Técnico de Oficio No. **5266**, la Descripción originalmente presentada no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, debido a que no se presenta evidencia para reproducir la invención con cualquier enlazador escindible, máxime cuando sólo se presenta el de los enlazadores -MC-Val-Cit-pABC (ADL1) y -MC-Ala-Ala-Asp-pABC (ADL21) para el compuesto IVA.

Además, el Examinador aduce que el Solicitante pretende reclamar un compuesto IV-A, en el que un compuesto de fórmula IV se une a un enlazador sin que se divulgue la utilidad del compuesto por sí solo, máxime cuando supuestamente se entiende que el objeto de la solicitud es el desarrollo de un conjugado.

Ante tales observaciones, quisiera primero muy respetuosamente manifestar mi desacuerdo frente a la supuesta falta de suficiencia de la divulgación de la invención. Esto debido a que **no es obligatorio** proporcionar ejemplos específicos del funcionamiento o desarrollo de una invención. La observación del Examinador parece indicar que *-de hecho-* se hizo una interpretación incorrecta e incompleta de las enseñanzas de la Descripción y de las directrices para la evaluación de los requisitos de patentabilidad de una solicitud en Colombia.

Al respecto, quisiera resaltar que los mismos lineamientos que debería utilizar el Examinador para la evaluación de patentabilidad indican que la Descripción está suficientemente descrita si se aporta:

“(...) Un sólo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción (...)” (Numeral 2.7.2, página 93 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, énfasis añadido).

Lo anterior significa que la Memoria Descriptiva no debe incluir evidencia, en forma de Ejemplos, del desarrollo de los compuestos/conjugados reivindicados. Siempre y cuando el texto describa las diferentes realizaciones no se debería cuestionar la suficiencia de dicha descripción.

Como el Examinador podrá corroborar, las reivindicaciones ahora se refieren a compuestos L-D de Fórmula (IV-A) y sus ADC, que comprenden opciones de enlazadores y anticuerpos particulares, los cuales se describen en detalle en la memoria descriptiva y se han probado, como se explica en las aclaraciones del Numeral III del presente Memorial. En este sentido, la materia reivindicada está debidamente soportada por el texto descriptivo.

Ahora bien, el Examinador también pasa por alto el hecho de que la utilidad de los compuestos IV-A está directamente relacionada con la finalidad del conjugado. Como se describe, por ejemplo, en el párrafo [0271] de la Descripción, los compuestos ADC de la presente divulgación pueden administrar selectivamente una dosis eficaz de un agente citotóxico o citostático (*pladienolida*) a células cancerosas o tejido tumoral. El enlazador que une este compuesto al anticuerpo dirigido a las células cancerosas (*por ejemplo, párrafo [0011]*) es estable fuera de la célula, de modo que el ADC permanece intacto en condiciones extracelulares. Sin embargo, este enlazador puede escindirse al internalizarse en la célula (*párrafo [0063]*).

A partir de lo anterior, el experto en la materia comprendería fácilmente que el resto escindido (*es decir, el compuesto -L-D*) es, por lo tanto, el resto del fármaco que destruye la célula. Por consiguiente, la utilidad de los compuestos de Fórmula IV-A puede asociarse al efecto terapéutico de los conjugados dentro de las células neoplásicas diana. Además, es necesario proteger estos compuestos, ya que, de lo contrario, podrían facilitar el desarrollo de ADC similares a los de la presente Solicitud por parte de terceros. Dada su naturaleza novedosa e inventiva, estas realizaciones también merecen el privilegio de patente, como se explicará más adelante.

De acuerdo con todo lo anterior, me permito manifestar que la Descripción originalmente presentada describe de manera clara y suficiente la configuración estructural de los compuestos y conjugados reivindicados, cumpliendo así con las disposiciones del Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000. Por lo tanto, solicito a ese Despacho retire cualquier objeción por falta de claridad y suficiencia al respecto.

V. EN CUANTO A LA NECESIDAD DE PROPORCIONAR UN LISTADO DE SECUENCIAS

El Examinador también ha solicitado que las secuencias de anticuerpos de las Tablas 1 a 5 se presenten por separado de la Descripción, en un documento de "*Listado de Secuencias*", de acuerdo con el estándar ST.25.

Al respecto, quisiera resaltar que la presentación de un Listado de Secuencias es un requisito formal que debe cumplirse en Colombia cuando una solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos en el campo de la biotecnología, *casi exclusivamente*. Dado que la presente Solicitud no necesariamente desarrolla nuevos anticuerpos (*sino que utiliza anticuerpos existentes para formar nuevos conjugados*), dicho listado por separado no es estrictamente necesario.

Sin embargo, con el único propósito de facilitar el trámite de la Solicitud, adjunto a este memorial se presenta el Listado de Secuencias en el formato ST.25 requerido. De esta forma, se complementa la Descripción de la invención, cumpliendo con las disposiciones del Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

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

Nro.	Documento	Título	Fecha de publicación	Fecha de prioridad
D1	EP1508570	" <i>Novel physiologically active substances</i> ""	23 de febrero de 2005	-
D3	NC2020/0013834	" <i>Compuestos Derivados de Pladienolida y Composiciones que los Comprenden, con Actividad Sobre el Espliceosoma</i> "	-	9 de abril de 2018 ²
D4	WO2015/015401	" <i>Anti-CXCR4 Antibodies and Antibody-Drug Conjugates</i> "	5 de febrero de 2015	-

² En el Concepto Técnico, el Examinador señala que la fecha de prioridad más temprana del documento D3 es el 12 de abril de 2018. Sin embargo, esto no es correcto. La fecha de prioridad más temprana real es el 9 de abril de 2018.

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

En el Concepto Técnico de Oficio No. **5266**, ese Despacho considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1, 2 y 20 actualmente presentadas para la Solicitud Divisional carecen de novedad a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D3. Particularmente, el Examinador asegura que los sustituyentes de los compuestos derivados de la Fórmula (IV), definidos en la Reivindicación 1, los compuestos particulares de la Reivindicación 2 son anticipados por los compuestos de Fórmula I-d del documento D1 y Fórmula III de D3.

Al respecto, tal y como se explicó en el Numeral I del presente memorial, las Reivindicaciones 1 y 2 actualmente presentadas ya no hacen parte del alcance del Nuevo Capítulo Reivindicatorio, por lo que cualquier objeción frente a la Novedad de dicha materia queda completamente superada.

En este punto, es preciso resaltar que, tal y como reconoce el Examinador explícitamente en su Concepto Técnico (*página 8 del Oficio No. 5266*), la estructura del compuesto L-D de la Nueva Reivindicación 3 (*que ahora es la materia principal de la invención*) no es anticipada en su totalidad por los compuestos del arte previo. Por lo tanto, la composición de la Nueva Reivindicación 16 que comprende dicho compuesto también es novedosa.

Así las cosas, **los compuestos L-D, los conjugados anticuerpo-fármaco, y las composiciones que los comprenden de las Nuevas Reivindicaciones 1, 12 y 16 presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documentos del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.**

VIII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Finalmente, su Despacho considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 3 a 19 actualmente presentadas carece de Nivel Inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D4 y D1. Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en los compuestos del documento D1, podría modificar y alterar la estructura del agente citotóxico, como una pladienolida, en el conjugado de anticuerpo del documento D4, para obtener de manera evidente los compuestos L-D de la Reivindicación 3 actualmente presentada.

Sobre estas objeciones, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, **nada en los documentos D4 ni D1 enseña o sugiere la selección de una pladienolida como carga útil y punto de partida antes de realizar las numerosas modificaciones necesarias para llegar a los compuestos L-D de Fórmula (IV-A) y los conjugados anticuerpo-fármaco correspondientes de la invención.**

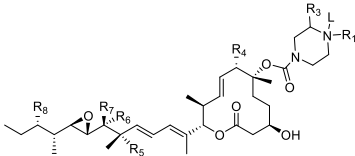
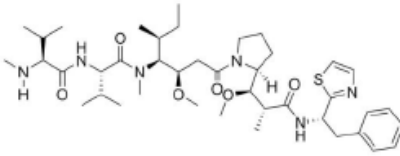
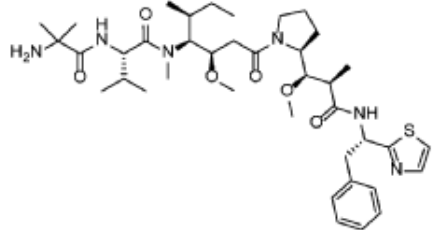
Tal como se describió en el Numeral I del presente Memorial, el alcance de la Solicitud fue modificado para definir compuestos L-D de fórmula (IV-A), que comprenden un modulador de empalme D, de fórmula (IV), caracterizado por un anillo de lactona de 12 miembros sustituido con un brazo alifático y un grupo carbamato unido a un enlazador escindible L. Dicho enlazador es un resto peptídico escindible seleccionado entre Val-Cit, Val-Ala, Glu-Val-Cit y Ala-Ala-Asn, o es un resto de glucuronida escindible que comprende un resto de β -glucuronida. Asimismo, la invención se refiere a los conjugados anticuerpo-fármaco, cada uno derivado de los compuestos L-D reivindicados de fórmula (IV-A). El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de los conjugados se dirige a HER2, CD138, EPH2, CEACAM5 o STEAP1.

Según el Concepto Técnico de Oficio No. **5266**, la única diferencia entre la materia de la Nueva Reivindicación 3 y los agentes citotóxicos de D4 es la configuración estructural específica de la pladienolida de Fórmula (IV). Sin embargo, y contrario al análisis del Examinador, dicha diferencia va más allá de la identificación de una estructura diferente e implica una *falta de motivación* evidente para realizar los cambios necesarios para obtener la misma fórmula química.

El documento D4 describe anticuerpos dirigidos al receptor de quimiocina 4 (CXCR4), sus conjugados anticuerpo-fármaco y su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la función o expresión de CXCR4. Dicho arte previo describe genéricamente conjugados en donde la carga útil es un "fármaco" (*Reivindicación 25 de D2*). El documento también describe que el fármaco puede seleccionarse de un grupo que consiste en un agente citotóxico, un agente inmunomodulador, un agente de imagen, una proteína terapéutica, un biopolímero y un oligonucleótido (*Reivindicación 32 de D2*). Se describe además que, si la carga útil es un agente citotóxico, podría seleccionarse de una lista de 19 clases diferentes de agentes citotóxicos, cada una con diferentes modos de acción contra las células cancerosas (*Reivindicación 34 de D2*).

Por lo tanto, D4 ofrece numerosas opciones de conjugados de anticuerpos anti-CXCR4, pero no enseña ni sugiere el uso de **ninguna pladienolida específica** para producir compuestos L-D o sus

conjugados correspondientes. De hecho, los ejemplos de D4 se centran en la conjugación de un anticuerpo anti-CXCR4 con auristatinas como agentes citotóxicos, como la monometil auristatina D (MMAD) o el compuesto 0101. Dichas estructuras se reproducen a continuación junto con los compuestos L-D de fórmula (IV-A) de la presente invención, para demostrar que son estructuralmente bastante distintas:

Fórmula (IV-A) de la presente Solicitud	Compuesto MMAD de D4	Compuesto 0101 de D4
		

Como se puede observar, el MMAD y el compuesto 0101 de D4 pertenecen a una clase totalmente diferente de agentes citotóxicos, ya que presentan una estructura y un modo de acción distintos de los compuestos L-D de fórmula (IV-A) del Solicitante.

Considerando dicha diferencia estructural/funcional *-que, como reconocería cualquier experto en la materia, repercute en el comportamiento del conjugado in vivo-*, el Examinador no identifica **ninguna razón** por la que un experto en la materia, al intentar preparar compuestos L-D, hubiera ignorado todos los compuestos ejemplificados en D4³ y, en su lugar, hubiera seleccionado una pladienolida, y mucho menos los compuestos L-D específicos del solicitante de fórmula (IV-A), de entre las seis clases de fármacos y las 19 clases de agentes citotóxicos descritas como opciones de carga útil en D4.

En este punto considero prudente recordarle a su Despacho que la evaluación del Nivel Inventivo de un Solicitud se debe basar en la motivación para realizar algún cambio y no únicamente en la capacidad para hacerlo. Es decir, para la evaluación del nivel inventivo se debe justificar el por qué la persona versada en la materia debería llevar a cabo alguna modificación a partir de las enseñanzas del arte previo (*por ejemplo, seleccionar una categoría de compuesto sobre otra*), y no si podría hacerlo con la simple selección de una lista de opciones de compuestos.

³ Máxime al considerar que las mismas reivindicaciones indican que se debe seleccionar una auristatina sobre cualquier otro compuesto (ver Reivindicación 35 de D4).

En este sentido, la persona versada en la materia no tendría motivación algún para elegir preparar conjugados de anticuerpo-fármaco con una pladienolida *-en vez de una auristatina-*, a partir de las enseñanzas del documento D4. En caso de decidir hacerlo (*únicamente a partir de la capacidad de seleccionar la pladienolida como opción de una lista*), dicha persona tendría que realizar varios tipos diferentes de modificaciones al núcleo de molécula (*que no se ejemplifica en el arte previo*) para llegar a los compuestos y conjugados que se reclaman en la presente Solicitud.

Dichas modificaciones no son sólo la simple inclusión de un enlazador escindible L seleccionado de opciones particulares, sino la asignación de centros de estereoquímica específica, y alteración de función biológica de la molécula, entre otros. Como lo reconocería también dicha persona, tales modificaciones no sería aleatorias ni rutinarias porque su ejecución tendría serias implicaciones en términos de distribución y configuración electrónica, repercutiendo considerablemente en la estabilidad, función, y comportamiento de la molécula como un todo.

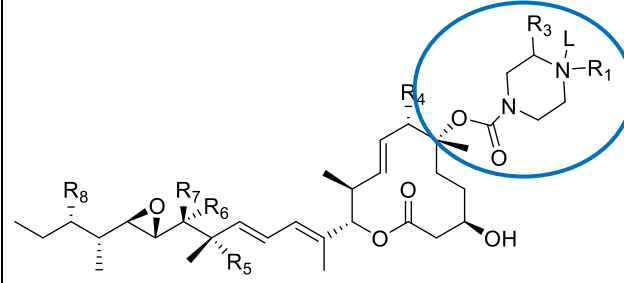
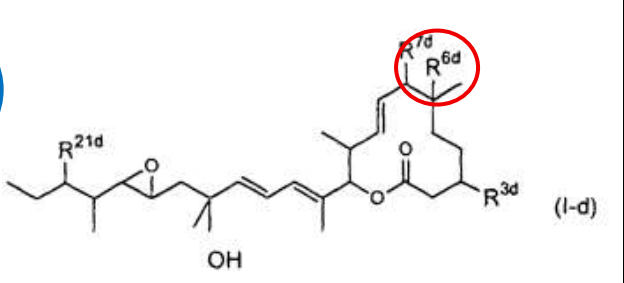
En consecuencia, un experto en la materia no estaría motivado para (i) optar por un agente citotóxico como fármaco, (ii) seleccionar la pladienolida de entre las numerosas clases de agentes citotóxicos descritas en D4, y (iii) modificar la estructura de la pladienolida para obtener específicamente los compuestos L-D de fórmula (IV-A) reivindicados por el Solicitante.

Además, es preciso también notar que D4 tampoco motivaría al experto en la materia a combinar un compuesto de pladienolida con los anticuerpos específicos mencionados en la Nueva Reivindicación 12. Como se indicó anteriormente, D4 se centra en el antígeno CXCR4. Dicho arte previo no menciona en absoluto un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno dirigido a HER2, CD138, EPHA2, CEACAM5 o STEAP1. Por lo tanto, D4 no proporciona ninguna orientación al experto en la materia para seleccionar un anticuerpo dirigido a uno de los antígenos mencionados en la Nueva Reivindicación 12.

Ahora bien, considerando las anteriores deficiencias estructurales con D4 (*cuya relevancia y magnitud no son reconocidas por su Despacho*), el Examinador afirma entonces que el documento D1 proveería las enseñanzas suficientes para subsanarlas y así obtener, de manera evidente, la materia reivindicada. Es decir, una persona versada en la materia podría fácilmente seleccionar unas pladienolidas específicas e incluirlas en los conjugados con el anticuerpo anti-CXCR4 del arte previo más cercano.

Sin embargo, dicha *obviedad* no existe. De hecho, la persona experta en la materia tampoco encontraría la solución técnica correspondiente al mirar las enseñanzas de D1, **pues los compuestos de ese documento también difieren estructuralmente de la materia de la Nueva Reivindicación 1.**

El documento D1 describe compuestos de fórmula (I), sus sales e hidratos farmacológicamente aceptables, y su uso como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer sólido (*páginas 1 y 2 de D1*). Los compuestos L-D de Fórmula (IV-A) de la invención y la estructura de los compuestos de Fórmula I-d de D1 se reproducen en la tabla a continuación, mostrando que son estructuralmente distintos:

Fórmula (IV-A) de la presente Solicitud	Compuestos de Fórmula (I-d) de D1
	

Como se puede observar, el documento D1 divulga compuestos sustituidos con R^{6d} (*señalado con un círculo rojo en la tabla anterior*), en donde R^{6d} puede seleccionarse de una lista de diez sustituyentes, incluyendo $R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O-$. Si R^{6d} representa $R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O-$, entonces R^{dN1} y R^{dN2} pueden seleccionarse independientemente de una lista de diez sustituyentes. Por lo tanto, existe una enorme cantidad de opciones en la posición R^{6d} comprendidas en el género de D1. Sin embargo, el Examinador no ha proporcionado **ninguna razón** por la que un experto en la materia seleccionaría específicamente cada uno de los sustituyentes requeridos por los compuestos reivindicados por el Solicitante entre las docenas de opciones divulgadas en D1. Por lo tanto, D1 no guía específicamente al experto en la materia hacia cada una de las selecciones específicas para el grupo R^{6d} , y mucho menos hacia las muchas otras selecciones necesarias (*en la misma posición señalada con un círculo azul en la tabla anterior*) para llegar a los compuestos reivindicados (L-D) del Solicitante.

Además, D1 no enseña estereoquímica alguna, y mucho menos la combinación específica de estereocentros presentes en los compuestos L-D del Solicitante. Por lo tanto, un experto en la materia, en posesión de D1, no estaría motivado a seleccionar ninguna estereoquímica específica

para ninguno de los 10 estereocentros en la Fórmula (1-d) de D1, y mucho menos a seleccionar la estereoquímica para cada uno de los 10 estereocentros en la Fórmula (1-d) que correspondería a la de los compuestos L-D reclamados por el Solicitante.

Frente a este último argumento, el Examinador señala inesperadamente que “(...) *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 materia (...)*” (página 10 del Oficio No. 5266). Esta afirmación es técnicamente incorrecta por varias razones.

En primer lugar, como un experto en la materia con conocimientos generales de química orgánica reconocería y comprendería fácilmente, un estereoisómero de un compuesto “*existente*” es un compuesto nuevo. Esto se debe a que, incluso si su constitución (*es decir, la conectividad de los átomos*) es la misma, la disposición espacial atómica (*es decir, la configuración tridimensional*) es diferente.⁴ Como resultado, los compuestos son diferentes y presentan propiedades físicas diferentes. La estereoisomería es tan relevante en la estructura de una molécula que dos enantiómeros de un fármaco con la misma constitución atómica pueden desencadenar respuestas fisiológicas completamente diferentes.⁵ Por esta razón esencial, se reconoce ampliamente que dos enantiómeros de la misma molécula constituyen dos compuestos estructuralmente diferentes.

En segundo lugar, la necesidad y la investigación existentes sobre la estereoquímica de los pladienólidos en el campo técnico no son relevantes para la evaluación de la novedad. En un intento por refutar la argumentación presentada, el Examinador parece “*confundir*” los criterios para la evaluación de la patentabilidad y considera que la “*capacidad*” de obtener e investigar los estereoisómeros de pladienólidos es suficiente para anticipar implícitamente la configuración espacial específica de una molécula. Sin embargo, dicha consideración no es relevante, ya que la evaluación de la novedad exige estrictamente la divulgación de todas y cada una de las fracciones estructurales del compuesto reivindicado, incluida la misma disposición espacial, independientemente de la capacidad del experto para identificarla u obtenerla. Dado que D1 no

⁴ Klein, D. R. (2020), *Organic Chemistry, 4th Edition*, Página 189, ISBN: 978-1-119-65959-4.

⁵ Shen, Z et al. (2015), *Significance and challenges of stereoselectivity assessing methods in drug metabolism*, J Pharm Anal. 2015 Dec 21;6(1):1–10. doi: 10.1016/j.jpha.2015.12.004.

proporciona la misma configuración quiral, se debe reconocer que la estereoquímica de los compuestos de la Nueva Reivindicación 1 no es divulgada en dicho arte previo.

Entonces, buscando la motivación de seleccionar “*pladienolidas*” de D4 sobre auristatinas para preparar conjugados de anticuerpo-fármaco, siguiendo las enseñanzas de D1, la persona en la versada en la materia tendría que alterar significativamente la estructura de los compuestos allí revelados para obtener los mismos compuestos L-D. Sin embargo, nada en D1 describe, ni siquiera sugiere, las modificaciones necesarias en la posición R^{6d} de uno de los compuestos descritos para reemplazar esta característica estructural con la porción estructural equivalente en los compuestos L-D- de la invención. Aparte de todo, D1 no menciona en absoluto la conjugación de un elemento enlazador con ninguno de los compuestos de D1, y mucho menos la conjugación de dichas construcciones enlazador-fármaco con anticuerpos para sintetizar los conjugados.

En este punto es importante insistir en dos aspectos importantes. Primero, de acuerdo con los mismos lineamientos para el examen de solicitudes de patente de la SIC,⁶ si se requieren pasos adicionales de corroboración o superación de obstáculos revelados por las propias enseñanzas, entonces el arte previo no revela la solución al problema (*sección 2.13.2*). Este es el caso del presente análisis, dado que existen varias deficiencias estructurales y funcionales que deben subsanarse al seleccionar y modificar los compuestos de D4, en base a las enseñanzas de un documento complementario, el cual provee estructuras completamente diferentes. Por esta razón, no hay motivación para combinar dichas divulgaciones y esperar obtener la misma solución técnica propuesta por la solicitud.

En segundo lugar, y como ya se explicó, la evaluación del Nivel Inventivo se debe basar en la motivación para realizar algún cambio y no únicamente en la capacidad para hacerlo. Entonces, el análisis de la actividad inventiva no puede basarse en si la invención fue posible de alcanzar, pues aplicar el estándar de “*posibilidad de alcanzar*” haría que todas las invenciones no fueran patentables y que el sistema de patentes no funcionara. Sin embargo, la consideración relevante es lo que la persona experta habría hecho en la fecha de prioridad al estar motivada por conocimientos generales e indicaciones en el arte previo. Por lo tanto, llegar al objeto reivindicado de la presente solicitud, a la luz del arte previo, aún requiere un esfuerzo inventivo por parte del experto en la materia.

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014).

Parece ser, entonces, que el Examinador está realizando una evaluación "*en retrospectiva*" o *hindsight* del arte previo, ya que se estarían tomando deliberadamente opciones estructuralmente diferentes para justificar la "*selección*", sin motivación, de una clase de compuestos para obtener conjugados de fármaco-anticuerpo. Sin embargo, no se tienen en cuenta todas las otras implicaciones frente a las modificaciones estructurales necesarias para que sean los mismos compuestos L-D, y la motivación existente para llevar a cabo dichos cambios. De hecho, se omite completamente el hecho de que el mismo documento D4 revela varias opciones como agentes citotóxicos, entre los que se prefieren y ejemplifican las auristatinas sobre las pladienolidas.

A partir de lo anterior, la persona versada en la materia no tendría motivación real para realizar dichas modificaciones ya que no hay información en el arte previo que: i) enseñe ni sugiera el uso de los compuestos L-D reivindicados y, por lo tanto, puede subsanar las deficiencias del documento D4 con respecto a estos compuestos, y mucho menos su uso en los conjugados reivindicados, y ii) asegure que los mismos sean biológicamente funcionales con tales modificaciones.

En cuanto al efecto técnico de la invención, muy respetuosamente quisiera manifestar que el análisis del Examinador también es incongruente, pues reduce y limita el examen de patentabilidad a la supuesta falta de un efecto superior o ventajoso diferente de los compuestos/conjugados. Sin embargo, esta evaluación es incorrecta y contradice las prácticas vigentes en Colombia.

Al respecto, quisiera resaltar que la existencia de un efecto técnico, sea inesperado o sorprendente, se considera como un indicio de la existencia de nivel inventivo (*según la misma Guía de evaluación de solicitudes de la SIC, numeral 2.13.5.3.1.*), **pero no es un determinante del mismo**. Es decir, la evaluación de dicho requerimiento se basa exclusivamente en determinar la obviedad de una invención a partir del arte previo, independientemente si existen efectos técnicos sorprendentes asociados con dicha configuración estructural.

Para el presente caso, la memoria descriptiva proporciona datos biológicos que muestran los efectos técnicos de los conjugados reivindicados, que comprenden los compuestos -L-D como restos farmacológicos efectivos. Así las cosas, los compuestos y conjugados de la invención no

sólo no se pueden derivar de manera obvia a partir de la información del arte previo, sino que también representan compuestos con actividad biológica demostrada y evidenciada individualmente, lo que constituye un claro indicio de que la invención tiene Nivel Inventivo.

Consecuentemente, **los documentos D4 y D1 no proveen las enseñanzas suficientes y claras que le permitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia, derivar de forma obvia, los compuestos moduladores de empalme-enlazadores (L-D) de la Nueva Reivindicación 1 y los correspondientes conjugados con anticuerpos de la Nueva Reivindicación 12, por lo que dicha materia goza de Nivel Inventivo sobre el Arte Previo.**

Por último, considero relevante mencionar que las Nuevas Reivindicaciones 2 a 11, y 13 a 16 también son inventivas, al ser reivindicaciones dependientes de forma directa o indirecta de las Nuevas Reivindicaciones 1 y 12.

IX. PETICIÓN

9.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

9.2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que se amerite una revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

X. ANEXOS

- 10.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **16 reivindicaciones**;
- 10.2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias; y
- 10.3. Listado de Secuencias.

Señora Directora,

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