

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2024/0006784
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 SSEGUNDO 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. **6025** notificado el 29 de abril de 2025, y para el cual solicité prórroga el 23 de julio de 2025.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

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

- La nueva reivindicación 1 corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada, en la cual se han incluido las características de las reivindicaciones 1, 4 y 5 actualmente presentadas y las opciones de enlazadores descritas en los párrafos [0065], [0324], [0359], [0360], [0361] y [0362] de la descripción. En este sentido, el objeto principal de la presente solicitud corresponde al compuesto L-D.
- La nueva reivindicación 2 es una nueva reivindicación que toma como base 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 la cual se ha incluido un MC-- β -glucoronido a la lista de posibles enlazadores, con base en las enseñanzas del párrafo [0324] de la descripción, y en concordancia con el alcance definido en la nueva reivindicación 1.
- Las nuevas reivindicaciones 6, 7 y 8 corresponden a las reivindicaciones 9, 10 y 11 actualmente presentadas.
- La nueva reivindicación 9 corresponde a la reivindicación 12 actualmente presentada, la cual ahora incorpora las características de la reivindicación 13 actualmente presentada.
- La nueva reivindicación 10 corresponde a la reivindicación 14 actualmente presentada, en la cual se han incluido MC-Glu-Val-Cit-pAB, MC-Ala-Ala-Asn-pAB, MC- β -glucuronida-pAB, MC-Glu-Val-Cit-pABC, MC-Ala-Ala-Asn-pABC, y MC- β -glucuronida-pABC, a la lista de posibles enlazadores, con base en las enseñanzas de los párrafos [0359], [0360], [0361] y [0362], y en concordancia con el alcance de la nueva reivindicación 1.
- La nueva reivindicación 11 corresponde a la reivindicación 15 actualmente presentada.
- La nueva reivindicación 12 corresponde a la reivindicación 16 actualmente presentada, de la cual se ha restringido el alcance de Ab, a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno anti-HER2, anti-EPHA2, anti-CEACAM5 o anti-STEAP1, como se establece en la actual reivindicación 17.
- En concordancia con la modificación anterior, en la nueva reivindicación 13 (correspondiente a la reivindicación 17 actualmente presentada), se eliminaron las referencias a las células que expresan los antígenos a las cuales se dirige el anticuerpo, en concordancia con la nueva definición de la nueva reivindicación 12.
- Las nuevas reivindicaciones 14 a 16 corresponde a las reivindicaciones 18 a 20 actualmente presentadas.

Según todo lo anterior, las **reivindicaciones 1, 4 a 5, y 13** actualmente presentadas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio 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 **Capítulo Reivindicatorio Modificado 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 contenida en la Solicitud inicial. Estas modificaciones se realizan sin perjuicio ni aquiescencia a

ninguno de los argumentos presentados por su Despacho, y sin renunciar a ninguna materia incluida en la Solicitud original.

II. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

El Examinador mantiene que el título original de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. En respuesta a tal observación, el Solicitante desea modificar el título de la invención de acuerdo con la sugerencia del Examinador, de la siguiente manera:

*“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, es posible establecer que la solicitud se presenta de forma más clara, concisa, y con un alcance más limitado. Adicionalmente, deseo aclarar lo siguiente:

3.1. El Examinador considera que el capítulo reivindicatorio no es claro ya que los elementos esenciales de la invención, que deberían formar parte de la reivindicación principal, se distribuyen en diferentes reivindicaciones dependientes.

Frente a tal observación, y como se describió en el Numeral I del presente Memorial, quisiera primero resaltar que la nueva reivindicación principal 1 define de manera clara todas las características esenciales de la invención, al referirse a un compuesto L-D que comprende un modulador de empalme D de Fórmula (VI) y un enlazador L que comprende un resto peptídico escindible seleccionado de Val-Cit, Val-Ala, Glu-Val-Cit, o Ala-Ala-Asn, o un resto glucuronido escindible que comprende un resto β -glucuronido, que son limitaciones previamente descritas en las actuales reivindicaciones 4 y 5.

Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 incorporan todas las características esenciales del compuesto L-D, mientras que modalidades preferidas u opcionales se definen a las reivindicaciones dependientes.

Por lo anterior, amablemente se solicita se considere como superada cualquier objeción al respecto.

3.2. El Examinador insiste en que las reivindicaciones 16 y 17 hacen alusión a un método de tratamiento al referirse a la célula a la cual se dirige el anticuerpo, cuyo alcance va hasta células neoplásicas en pacientes humanos.

Sin admitir la pertinencia de la observación y con el único propósito de facilitar el trámite de la Solicitud, quisiera notar que el anticuerpo Ab de la actual reivindicación 16 (nueva reivindicación 12) se ha definido en términos del antígeno al cual se dirige el anticuerpo, con base en las características de la actual reivindicación 17, y ya no hace alusión al tipo de célula a la cual se dirige el anticuerpo, por lo que amablemente solicito se dé por superada cualquier objeción al respecto.

3.3. El Examinador también asegura que las reivindicaciones 3, 12 y 16 no son claras debido a que el enlazador L no está correctamente caracterizado por sus características estructurales, y la actual caracterización da lugar a un sinnúmero de estructuras no sustentadas en la descripción, señalando que el único enlazador “debidamente sustentado” es Mal-Hex.

Sin reconocer la objeción del Examinador, el Solicitante ha modificado las reivindicaciones para limitar el alcance de las reivindicaciones objetadas.

En primer lugar, la nueva reivindicación 1 ahora delimita claramente los restos dipéptidos (como Val-Cit o Val-Ala) o tripéptidos (Glu-Val-Cit o Ala-Ala-Asn) y los restos glucuronidos (β -glucuronido) específicos que pueden formar el enlazador L, con base en las características de las reivindicaciones 4 y 5, como se explicó en el numeral I de este memorial, proporcionando claridad estructural a los términos “resto peptídico/de glucuronida escindible” utilizados.

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 (ver tabla 8 de la Descripción). Asimismo, el Ejemplo 9 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 (VI) de la invención (Párrafos [0952] a [0962], [1049], y [1050] de la Descripción). 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 (ver párrafo [0065]). 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. Dicho Ejemplo 9 también muestra que el conjugado correspondiente (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 (ver párrafo [1244] de la Descripción).

Respecto al término “resto auto-inmolable” de la reivindicación 12 (nueva reivindicación 9), me permito resaltar que dicho término ha sido eliminado, y ha sido reemplazado por las características estructurales de la actual reivindicación 13. Es decir, se aclara que la unidad espaciadora comprende un p-aminobencilo (pAB) o un p-aminobenciloxicarbonilo (pABC).

En segundo lugar, deseo señalar que las opciones de enlazador incluidas con esta modificación encuentran pleno soporte en la descripción, como por ejemplo, en los párrafos [0324], [0359], [0360], [0361] y [0362] de la descripción, aclarando que proporcionar un ejemplo específico por cada realización reclamada no es requerido, con tal de que dichas especies se encuentren mencionadas en la descripción y los uno o más ejemplos proporcionados sean suficientes para que la persona versada en la materia pueda reproducir otras variaciones de la invención en todo el alcance reclamado.

Por todo lo anterior, considero que las nuevas reivindicaciones describen el enlazador de manera más clara y concisa, por lo que solicito se retire cualquier objeción por claridad al respecto.

3.4. Por último, el Examinador asegura que la reivindicación 16 y sus dependientes carecen de sustento en la descripción porque no hay sustento en la descripción para ningún conjugado, en donde D tenga la estructura de la Fórmula (VI), en donde el anticuerpo se dirija a cualquier célula neoplásica.

Frente a tal observación, deseo resaltar que el anticuerpo del conjugado de la reivindicación 6 se ha limitado para especificar los antígenos diana a los que se dirige al anticuerpo, de acuerdo con lo explorado en la descripción. En este sentido, por favor note que los párrafos [0177] a [0182], [0189] a [0190] y [0209] a [0210] definen claramente el alcance de cada anticuerpo.

Por otra parte, deseo resaltar que los conjugados anticuerpo-fármaco se encuentran completamente sustentada en las enseñanzas de la descripción, ya que estas realizaciones se encuentran divulgadas, por ejemplo, en los párrafos [0271] a [0279].

En este sentido, por favor tenga en cuenta que no es necesario proveer ejemplos de todas y cada una de las realizaciones reclamadas, debido a que los ejemplos son meramente ilustrativos y no limitativos, como se argumentará en detalle en el siguiente numeral.

Con base en las anteriores explicaciones, considero entonces que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad, concisión, y suficiencia, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE SUFICIENCIA DE LA DESCRIPCIÓN

Según el Concepto Técnico de Oficio No. **6025**, 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 desarrollo del compuesto de Fórmula VI-A cuando el enlazador es Mal-Hex.

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

En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador a las modificaciones expuestas en el numeral I del presente memorial, las cuales indican que las nuevas reivindicaciones se dirigen a los compuestos L-D de Fórmula (VI-A) y sus correspondientes conjugados anticuerpo-fármaco, y en dicho numeral también se indican el sustento de cada realización reclamada.

Ahora bien, frente a los señalamientos del Examinador, respetuosamente deseo señalar que la objeción está incorrectamente elevada, ya que de ninguna manera la legislación considera que la suficiencia de la descripción de la solicitud sea brindada por ejemplos y no por el texto completo del documento.

En este sentido, el Manual Andino para el Examen de Patentes¹ (en adelante el Manual) señala que no se necesita aportar ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención para que la descripción cumpla con el requisito de suficiencia, sino que es suficiente con aportar algunos ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que permitan a la persona versada en la materia técnica reproducir la invención, utilizando sus conocimientos previos en la materia:

“La invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta.”

Incluso dicho Manual señala que sólo cuando no sea posible reproducir la invención a partir de las enseñanzas de la descripción es que debe considerarse como que solo algunas realizaciones no están debidamente sustentadas: *“Cuando la materia reivindicada tiene un excesivo alcance y las modalidades preferidas o realizaciones alternativas no son suficientes para cubrir la materia abarcada dentro del alcance de las reivindicaciones, se entenderá que una persona normalmente versada en la materia no podría reproducir la invención y por lo tanto, la descripción no es suficiente. En tal caso, el Examinador considerará que solo algunos modos de realización están suficientemente descritos.”*²

¹ Manual Andino para el Examen de Patentes. Secretaría General de la Comunidad Andina con el apoyo de las oficinas nacionales de propiedad industrial de Bolivia, Colombia, Ecuador y el Perú; y la cooperación de la Oficina Internacional de la OMPI. Perú, agosto 2022, numeral 3.1.2, página 42. Énfasis añadido.

² Ibid. Numeral 3.1.2.1 Página 43.

Sin embargo, el Examinador malinterpreta el hecho de que las “modalidades preferidas” no sean suficientes para cubrir el alcance como que dichas modalidades deban estar representadas en un ejemplo específico. Contrario a esto, y tal como el mismo Manual lo señala, el texto de la descripción debe discutir estas modalidades y dar información suficiente para que la persona versada en la materia pueda reproducir la invención, pero no es obligatorio que dicha modalidad sea representada en un ejemplo. En este sentido el señalado Manual también indica *“En cuanto a la divulgación contenida en la solicitud inicial, el Examinador debe aplicar un criterio de “contenido total” de la solicitud. Este criterio permite admitir la existencia de un elemento de la divulgación, aunque no aparecieran en el lugar más idóneo dentro de la solicitud.”* Señalando también que: *“Ahora bien, las reivindicaciones son usualmente generalizaciones del contenido divulgado en la descripción. Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes o modos específicos divulgados en la descripción.”*³

Consecuentemente, si la descripción, en cualquiera de sus secciones se refiere a la realización particular reclamada, permitiendo que la persona versada en la materia pueda reproducir la invención y la materia contenida en las reivindicaciones corresponde a una generalización de las enseñanzas de la descripción, no habrá falta de sustento.

En el caso de la presente solicitud, la descripción provee múltiples ejemplos de variaciones de conjugados anticuerpo-fármaco, incluyendo diferentes tipos de moduladores de empalme (D), como los compuestos con Fórmula IV, enlazadores (L), anticuerpos (Ab), métodos para preparar compuestos L-D y conjugados Ab-(LD)_p como los ejemplificados en las tablas 7 a 9 y en los ejemplos 3-5 de la descripción, por lo que la persona versada en la materia estaría en la capacidad de poner en práctica la invención en todo el alcance actualmente reclamado, utilizando las enseñanzas contenidas en estos ejemplos, las enseñanzas de los párrafos [0283] a [0287], [0322] a [0384], y sus conocimientos generales en el campo técnico.

Por lo tanto, la descripción es suficiente para brindar soporte a la materia reclamada.

Ahora bien, el Examinador también pasa por alto el hecho de que la utilidad de los compuestos VI-A está directamente relacionada con la finalidad del conjugado. Como se describe, por ejemplo, en el párrafo [0271] de la Descripción, los conjugados anticuerpo-fármaco de la presente divulgación pueden administrar selectivamente una dosis eficaz de un agente citotóxico o

³Ibid. Numeral 4.6.14, Páginas 63 y 64

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 conjugado anticuerpo-fármaco 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 cancerígena. Por consiguiente, la utilidad de los compuestos de Fórmula VI-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 conjugados anticuerpo-fármaco 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.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que la descripción detalla la invención de manera suficiente y clara para que una persona normalmente versada en la materia pueda reproducirla en todo el nuevo alcance reivindicado, ajustándose a sí a cabalidad a lo exigido por el Artículo 28 de la Decisión Andina 486.

V. EN CUANTO AL 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 nuevas 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 adjunta 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 considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

Nro.	Documento	Titulo	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>	-	09 de abril de 2018
D4	WO2015/015401	<i>“Anti-CXCR4 Antibodies and Antibody-Drug Conjugates”</i>	05 de febrero de 2015	-

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

En el Concepto Técnico de Oficio No. **6025**, 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 (VI), definidos en la Reivindicación 1, son anticipados por los compuestos de Fórmula I del documento D1. De la misma manera, el Examinador señala que los compuestos 193 y 194 anticipan los compuestos D20 y D21.

Al respecto, tal y como se explicó en el numeral I del presente memorial, los compuestos de Fórmula VI de las reivindicaciones 1 y 2 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 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.

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

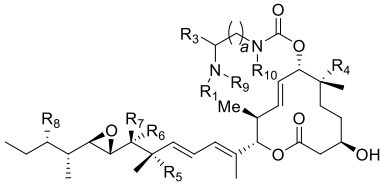
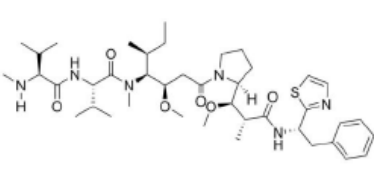
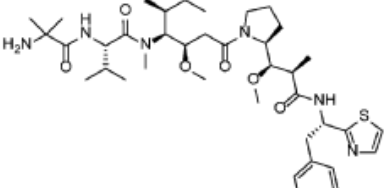
Finalmente, su Despacho considera que la materia reclamada en las Reivindicaciones 3 a 19 actualmente presentadas carece de Nivel Inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D4. Particularmente, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia, basándose en los conjugados divulgados en D4, se vería motivada a seleccionar compuestos de pladienolida D divulgados en D1 para formar conjugados con anticuerpos, unidos mediante un enlazador como enseña D4.

Sobre estas objeciones, difiero respetuosamente toda vez que, tal como se argumentará a continuación, **nada en los documentos D4 y D1 enseña o sugiere la selección de un compuesto de pladienolida para realizar las numerosas modificaciones necesarias para llegar a los compuestos L-D de Fórmula (VI-A) y los conjugados anticuerpo-fármaco correspondientes de la presente 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 (VI-A), que comprenden un modulador de empalme D caracterizados por un anillo de lactona de 12 miembros, sustituido con un brazo alifático y un grupo carbamato, unido a un enlazador escindible L. Asimismo, la invención se refiere a los conjugados anticuerpo-fármaco, cada uno derivado de los compuestos L-D reivindicados de fórmula (VI-A). El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de los conjugados se dirige a HER2, CD138, EPH2, CEACAM5 o STEAP1. Como se explicará a continuación, el arte previo citado no enseña ni sugiere la combinación específica de características comprendidas en el nuevo alcance descrito.

Por un lado, el documento D4 describe anticuerpos dirigidos al receptor de quimiocina 4 (CXCR4), sus conjugados Ab-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" (ver reivindicación 25 de D4). 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 (ver reivindicación 32 de D4). 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 (ver reivindicación 34 de D4).

Por lo tanto, D4 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 representan a continuación junto con los compuestos L-D de fórmula (VI-A) de la presente invención, demostrando que son estructuralmente bastante distintos:

Compuesto de Fórmula (VI-A) de la presente Solicitud (derivados de pladienolida)	Compuesto MMAD de D4 (auristatina)	Compuesto 0101 de D4 (auristatina)
		

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 (VI-A) de la Solicitud.

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 D4⁴ y, en su lugar, hubiera seleccionado una pladienolida, y mucho menos los compuestos L-D específicos del solicitante de fórmula (VI-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 resaltar 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.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para elegir preparar conjugados de anticuerpo-fármaco con una pladienolida *-en vez de una auristatina-*, a partir de las enseñanzas del documento D4. Es más, en caso de decidir seleccionar la pladienolida como opción a partir de una larga lista de agentes citotóxicos, 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, entre otros, que como lo reconocería también el experto en la materia, no serían 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.

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 (VI-A) reivindicados por el Solicitante.

Además, D4 tampoco motivaría al experto en la materia a combinar un compuesto de pladienolida con los enlazadores específicos definidos en la nueva reivindicación 1 o los

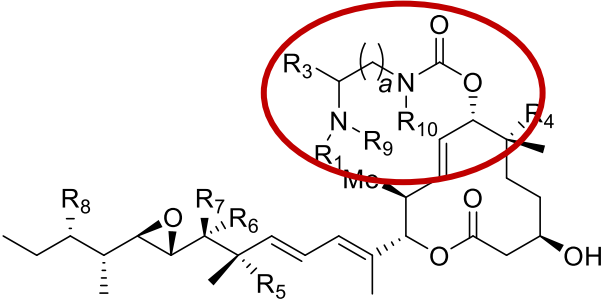
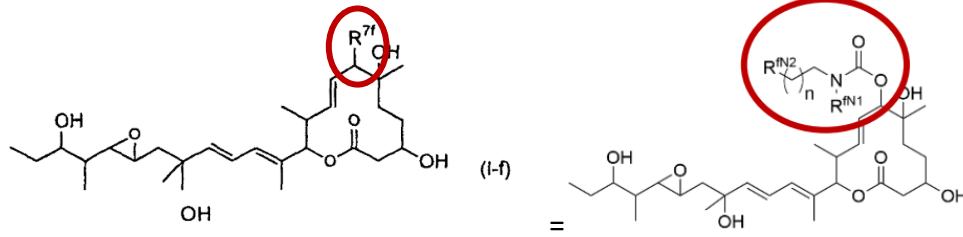
⁴ Máxime al considerar que las mismas reivindicaciones indican que se debe seleccionar una auristatina sobre cualquier otro compuesto (*ver reivindicación 35*).

anticuerpos específicos definidos en la nueva reivindicación 12, toda vez que, como se indicó anteriormente, D4 se centra en el antígeno CXCR4 y 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 magnitud no es reconocida 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.

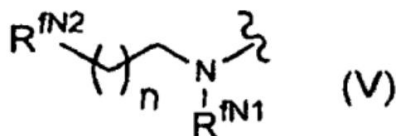
Sin embargo, la persona experta en la materia tampoco encontraría la solución técnica correspondiente al mirar las enseñanzas de D1, **pues los compuestos de ese documento también difieren estructuralmente de la materia de la nueva reivindicación 1.**

El documento D1 divulga compuestos de Fórmula (I), sus sales e hidratos farmacológicamente aceptables, y su uso como agentes terapéuticos para tratar cánceres sólidos (párrafos 1 y 2 de D1). La estructura de los compuestos L-D de Fórmula (VI-A) de la presente invención y la estructura de los compuestos de D1 se reproducen en la tabla a continuación:

Compuestos L-D de la presente Solicitud

Compuestos de Fórmula (I-f)


D1 divulga compuestos sustituidos con R^{7f} , en donde:

- R^{7f} representa $-R^f-C(=Y^f)-O-$,
- Y^f se puede seleccionar de un átomo de oxígeno o de azufre
- R^f representa la fórmula (V):



- R^{fN1} se puede seleccionar de una lista de tres sustituyentes, y
- R^{fN2} se puede seleccionar de una lista de once sustituyentes.

Es decir, hay un numero enorme de opciones que se abarcan en el alcance de D1, pero el Examinador no ha provisto ninguna razón por la cual un experto en la materia hubiera estado motivado a seleccionar cada uno de los sustituyentes específicos sobre la gran cantidad de opciones divulgadas en D1. En este sentido, D1 no provee ninguna guía al experto en la materia de la selección de sustituyentes específicos para el grupo R^{7f} , mucho menos las selecciones requeridas para obtener los compuestos L-D aquí reclamados.

Además, D1 no enseña ninguna estereoquímica, y mucho menos la combinación específica de estereocentros que están presentes en los compuestos L-D de la presente solicitud. Por lo tanto, la persona experta en la materia, mirando las enseñanzas de D1, no hubiera tenido motivación alguna para seleccionar una estereoquímica específica para ninguno de los 10 estereocentros de la Fórmula (I-f), y mucho menos para seleccionar una estereoquímica para cada uno de estos 10 estereocentros que pudieran corresponder a la de los compuestos L-D aquí reclamados.

Por último, es debido aclarar que el documento D1 no enseña ni sugiere modificar los compuestos de fórmula (I) mediante la unión de un enlazador para obtener compuestos L-D o un posterior Conjugado Anticuerpo-Fármaco. Es más, D1 es completamente silencioso en la incorporación de un elemento enlazador a los compuestos allí divulgados, por lo que no hay manera que D1 pueda anticipar la materia divulgada en la reivindicación 3 (nueva reivindicación 1).

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,⁵ 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 que deben subsanarse al seleccionar y modificar los compuestos de D4, con base en 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 presente Solicitud.

En segundo lugar, y como se explicó anteriormente, la evaluación del Nivel Inventivo se debe basar en la motivación para realizar algún cambio y no únicamente en la capacidad para hacerlo. Es decir, se debe considerar 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, dado la falta de sugerencias o indicios en el arte previo, 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.

En este caso, parece ser 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 alguna, 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 de modo que pueda subsanar las deficiencias del documento D1 con respecto a los compuestos reclamados, y mucho menos su uso en los conjugados

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014).

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 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 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 del Nivel Inventivo se basa exclusivamente en determinar la obviedad de una invención a partir del arte previo, independientemente si existen efectos técnicos sorprendentes asociados con dicha configuración.

Para el presente caso, 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 aquí reclamada cumple con el requisito de Nivel Inventivo.

A partir de todo lo anterior, es evidente que no hay nada en los documentos D4 y D1 que hubiese podido motivar a la persona versada en la materia a hacer las modificaciones estructurales requeridas para llegar a los compuestos L-D de la nueva reivindicación 1 y los correspondientes conjugados con anticuerpos de la nueva reivindicación 12 con alguna expectativa razonable de éxito, por lo que dicha materia goza de Nivel Inventivo sobre el arte previo citado.

Por último, considero relevante mencionar que las nuevas reivindicaciones 2 a 11, y 13 a 16 también son inventivas, al ser reivindicaciones dependientes 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