

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2022/0007924

Asunto: Solicitud de patente para: CONJUGADOS DE ANTICUERPO Y FÁRMACO DE
ERIBULINA ANTI-MESOTELINA Y MÉTODOS DE USO

Solicitante: EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

Fecha de solicitud: 3 de junio de 2022

RESPUESTA A PRIMER 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 No. 11144, notificado el 17 de julio de 2025.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al oficio arriba mencionado, me permito presentar junto con este memorial un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 35 reivindicaciones, el cual comprende las siguientes modificaciones con respecto al presentado anteriormente el 22 de diciembre de 2022:

- se eliminaron las reivindicaciones 8 a 10, 15, 21, 26, 28, 30, 34, 41 y 42 anteriormente presentadas;
- se modificó la reivindicación 1 anteriormente presentada para eliminar la opción b);
- se modificó la reivindicación 7 anteriormente presentada para incorporar la materia de la reivindicación 10 anteriormente presentada, la cual encuentra soporte en al menos los párrafos [0019], [0021], [00137], [00146], [00158] y [00173] de la descripción originalmente presentada;
- se modificó la reivindicación 13 anteriormente presentada (renumerada como reivindicación 10) para eliminar el término “*al menos*”;

- se modificó la reivindicación 14 anteriormente presentada (renumerada como reivindicación 11) para incorporar la materia de la reivindicación 15 anteriormente presentada;
- se agregó la nueva reivindicación 17, la cual encuentra soporte en al menos el párrafo [0023] de la descripción originalmente presentada;
- se modificaron las reivindicaciones 22 a 24 anteriormente presentadas (renumerada como reivindicaciones 18 a 20, respectivamente) para reemplazar el término “*eribulina*” por “*D*”;
- se agregó la nueva reivindicación 21, la cual incorpora la materia de la reivindicación 26 anteriormente presentada;
- se agregaron las nuevas reivindicaciones 22 y 23, las cuales encuentran soporte en al menos el párrafo [00173] de la descripción originalmente presentada;
- se modificó la reivindicación 25 anteriormente presentada (renumerada como reivindicación 24) para especificar que “*el enlazador escindible comprende pAB*”;
- se modificó la reivindicación 35 anteriormente presentada (renumerada como reivindicación 30) para reemplazar la expresión “*múltiples copias*” por “*más de una copia*”, lo cual encuentra soporte en al menos el párrafo [0033] de la descripción originalmente presentada;
- se modificó la reivindicación 39 anteriormente presentada (renumerada como reivindicación 34) para eliminar la expresión “*célula aislada*”;
- se modificó la reivindicación 40 anteriormente presentada (renumerada como reivindicación 35) para eliminar el término “*célula*”; y
- se ajustó la numeración y dependencia de todas las reivindicaciones considerando lo anterior.

Cabe destacar que las anteriores modificaciones se ajustan completamente al 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.

II. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA PRESENTE SOLICITUD

En el oficio arriba mencionado, el Examinador indica que el título actual de la solicitud supuestamente no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Por

consiguiente, el Solicitante ha decidido modificarlo de acuerdo con la amable sugerencia del Examinador, es decir, de la siguiente manera:

“CONJUGADOS DE ANTICUERPO Y FÁRMACO DE ERIBULINA ANTI-MESOTELINA”

De esta manera, el nuevo título cumple a cabalidad los requisitos del ítem d) del Artículo 27 de la Decisión 486 y, por lo tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

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

En respuesta a las objeciones del Examinador sobre la claridad, concisión y soporte en la descripción de las reivindicaciones presentadas el 22 de diciembre de 2022, respetuosamente me permito manifestar lo siguiente:

3.1. El Examinador sostiene que la opción b) de la reivindicación 1 carece de claridad porque *“refiere en su preámbulo las regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada y ligera, pero, suministra como características técnicas las regiones variables de la cadena pesada y ligera”*. No obstante, la opción (b) ha sido eliminada de la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial y, por lo tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

3.2. El Examinador objeta las reivindicaciones 7, 28 y 30 por su supuesta falta de concisión, mencionando que estas reivindicaciones *“corresponden a reivindicaciones independientes que se refieren a un conjugado de anticuerpo fármaco cuyo alcance se superpone entre sí”*. Sin embargo, las reivindicaciones 28 y 30 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial y, por lo tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

3.3. El Examinador sostiene que la reivindicación 7 carece de soporte en la descripción. Según el Examinador, esta reivindicación *“no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama un conjugado de anticuerpo y fármaco que comprende un enlazador escindible, el cual, se identifica como una característica esencial del producto toda vez que permite la escisión de la eribulina, no obstante a pesar de ser un elemento esencial no se encuentra definida estructuralmente en la reivindicación independiente”*.

Al respecto, me permito indicar que la reivindicación 7 modificada menciona un enlazador que comprende una fracción peptídica escindible. Esta característica proporciona una limitación estructural para el alcance del elemento enlazador en las reivindicaciones. Está respaldada por la descripción originalmente presentada, al menos en los párrafos [0021] y [00146]. La descripción originalmente presentada también enseña que un ejemplo de conjugado anticuerpo-fármaco que comprende el enlazador escindible de la reivindicación 7 logra citotoxicidad *in vitro*, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y estabilidad en plasma humano y murino. Véase, por ejemplo, los párrafos [00347], [00349], [00352] y [00354]; Tablas 32, 33 y 34; y Figuras 25, 26 y 27. Por lo tanto, el significado y el alcance de "un enlazador que comprende una fracción peptídica escindible" serían claros para un experto en la materia. Además, el Solicitante tiene derecho a reivindicar una generalización razonable de las enseñanzas de la descripción para evitar que terceros diseñen fácilmente alrededor de la invención. Por lo tanto, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.4. El Examinador sostiene que las reivindicaciones 9 a 18 y 21 a 26 no son claras y carecen de soporte en la descripción. Según el Examinador, estas reivindicaciones *"se refieren al enlazador del conjugado mediante las expresiones: (...) que no definen dicha región puesto que, no precisan secuencias particulares y, por lo tanto, contemplan cualquier alternativa estructural todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud y no resultarían funcionales como enlazadores escindibles"*. No obstante, las reivindicaciones 9, 10, 15, 21 y 26 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial. Las reivindicaciones 11 a 14, 16 a 18 y 22 a 25 (renumeradas como reivindicaciones 8 a 14, 18 a 20 y 24, respectivamente) dependen directa o indirectamente de la reivindicación 7 modificada que, como se explicó anteriormente, describe un enlazador específico que comprende una fracción peptídica escindible. Las características particulares descritas en estas reivindicaciones también están respaldadas por la descripción originalmente presentada, al menos en las reivindicaciones 20, 23 a 29 y 41 a 44 originales y los párrafos [0021], [0022], [0024], [0025], [0077] y [00147] a [00150].

Además, como se explicó anteriormente, la descripción del Solicitante proporciona un ejemplo de conjugado anticuerpo-fármaco que comprende un enlazador escindible con las características definidas en las reivindicaciones 11 a 14, 16 a 18 y 22 a 25 (reivindicaciones renumeradas 8 a 14, 18 a 20 y 24, respectivamente) que no solo es funcional, sino que también

presenta propiedades mejoradas. Véase, por ejemplo, los párrafos [00347], [00349], [00352] y [00354]; las Tablas 32, 33 y 34; y las Figuras 25, 26 y 27. Con la descripción del Solicitante a la mano, un experto en la materia comprendería plenamente el alcance de las reivindicaciones modificadas y comprobaría que los conjugados anticuerpo-fármaco reivindicados probablemente lograrían los efectos técnicos deseados. Al menos por esa razón, las reivindicaciones 11 a 14, 16 a 18 y 22 a 25 (renumeradas como reivindicaciones 8 a 14, 18 a 20 y 24, respectivamente) definen claramente el enlazador y están respaldadas por la descripción originalmente presentada. Por lo tanto, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.5. El Examinador objeta las reivindicaciones 9 a 27, 29, 31 y 32 por su supuesta falta de concisión, mencionando que estas reivindicaciones *“son redundantes ya que, reclaman un conjugado de anticuerpo fármaco en multiples reivindicaciones que tienen un alcance superpuesto”*. No obstante, las reivindicaciones 9, 10, 15, 21 y 26 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial.

Ahora bien, me permito indicar que las reivindicaciones dependientes 11 a 14, 16 a 20, 22 a 25, 27, 29, 31 y 32 (reivindicaciones renumeradas 8 a 16, 18 a 20 y 24-28, respectivamente) describen cada una una realización particular y distinta de la invención reivindicada. Por ejemplo, estas reivindicaciones incorporan propiedades adicionales del enlazador escindible de la reivindicación 7, como las relacionadas con la fracción peptídica escindible, la unidad espaciadora, la fracción de unión al anticuerpo, la unidad espaciadora autoinmolable o el agente terapéutico; o del anticuerpo de la reivindicación 7, como las secuencias de la región variable y de la cadena pesada.

Adicionalmente, me permito resaltar que no existen contradicciones en las reivindicaciones dependientes y que el alcance distinto entre las reivindicaciones mencionadas sería claro para un experto en la materia. El número de reivindicaciones dependientes no es excesivamente elevado, lo que permite al Examinador y a terceros comprender claramente el alcance reivindicado. Por lo tanto, las reivindicaciones 11 a 14, 16 a 20, 22 a 25, 27, 29, 31 y 32 (reivindicaciones renumeradas 8 a 16, 18 a 20 y 24 a 28, respectivamente) no se solapan en su alcance y son claras y concisas.

3.6. El Examinador objeta las reivindicaciones 13 y 34 a 36 por supuesta falta de claridad al incluir términos no limitativos como “*al menos*”, “*múltiples*”, y/o “*aproximadamente*”. Sin embargo, la reivindicación 34 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial y la reivindicación 13 (renumerada como reivindicación 10) ha sido modificada para eliminar el término “*al menos*”. Por su parte, la reivindicación 35 (renumerada como reivindicación 30) ha sido modificada para eliminar el término “*múltiples*”.

Ahora bien, en relación con las reivindicaciones 35 y 36 (renumeradas como reivindicaciones 30 y 31, respectivamente) que mencionan el término “*aproximadamente*”, me permito indicar que este término se define en la descripción originalmente presentada, en el párrafo [0076], como “*más o menos un 10 % de una cantidad numérica*”. Por lo tanto, una persona versada en la materia sería plenamente capaz de comprender el alcance de los valores mencionados en las reivindicaciones 35 y 36 (renumeradas como reivindicaciones 30 y 31, respectivamente). Por lo tanto, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.7. El Examinador objeta las reivindicaciones 34 a 36 por su supuesta falta de concisión, asegurando que su alcance se solapa. No obstante, me permito señalar que la reivindicación 34 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial y la reivindicación 35 (renumerada como reivindicación 30) menciona una composición farmacéutica que comprende más de un conjugado anticuerpo-fármaco. Por su parte, la reivindicación 36 (renumerada como reivindicación 31) describe una realización particular y distinta de la composición farmacéutica de la reivindicación 35 (renumerada como reivindicación 30). Así pues, el alcance distinto entre las reivindicaciones 35 y 36 (renumeradas como reivindicaciones 30 y 31, respectivamente) sería evidente para un experto en la materia. Además, el número de reivindicaciones dependientes no es excesivamente alto, lo cual permite al Examinador y a terceros comprender claramente el alcance de la materia reivindicada. En consecuencia, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

3.8. El Examinador objeta las reivindicaciones 39 y 40 por ser supuestamente poco claras al referirse a una “*célula aislada*” en lugar de a una línea celular. Sin embargo, las reivindicaciones 39 y 40 (reivindicaciones renumeradas 34 y 35, respectivamente) han sido modificadas para eliminar el término en cuestión. Por lo tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

3.9. El Examinador sostiene que las reivindicaciones 41 y 42 carecen de soporte en la descripción. No obstante, las reivindicaciones 41 y 42 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial y, por lo tanto, la objeción a este respecto se ve superada.

En vista de todo lo anterior, considero que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial cumple con todos los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Titulo	Fecha de publicación
D1 ¹	Zhao, X. Y., <i>Clinical cancer drugs</i>	<i>“Novel Antibody Therapeutics Targeting Mesothelin In Solid Tumors”</i>	1 de enero de 2016
D2 ²	WO2017151979	<i>“Eribulin-based antibody-drug conjugates and methods of use”</i>	8 de septiembre de 2017

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador sostiene que las reivindicaciones 1 a 42 presentadas el 22 de diciembre de 2022 carecen de nivel inventivo en comparación con los documentos D1 y D2. El Examinador reconoce que el anticuerpo de la reivindicación 1 difiere de D1 en que *“comprende diferentes secuencias para sus seis regiones determinantes de complementariedad (CDR’s)”*. Sin embargo, el Examinador concluye que *“la persona normalmente versada en la materia emplearía las metodologías para obtener variantes de anticuerpos como las de documento D2 empleando los anticuerpos anti-mesotelina del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1”*.

¹ Zhao, X. Y., Subramanyam, B., Sarapa, N., Golfier, S., & Dinter, H. (2016). Novel Antibody Therapeutics Targeting Mesothelin In Solid Tumors. *Clinical cancer drugs*, 3(2), 76–86. <https://doi.org/10.2174/2212697X03666160218215744>

² <https://patents.google.com/patent/WO2017151979A1/en?q=WO2017151979>

Frente a lo anterior, respetuosamente me permito manifestar que el Solicitante no está de acuerdo. Las reivindicaciones se dirigen a anticuerpos anti-mesotelina y conjugados anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés) específicos que, según la descripción de la presente solicitud, demostraron ser sorprendentemente eficaces en comparación con los anticuerpos y conjugados de la técnica anterior. Por ejemplo, los anticuerpos y ADC reivindicados presentan diversas ventajas sorprendentes, entre ellas: mayor especificidad en la eliminación de células positivas para mesotelina, mejor mantenimiento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y mayor estabilidad en plasma humano y murino. Véase, por ejemplo, los párrafos [00347], [00349], [00352] y [00354]; Tablas 32, 33 y 34; y Figuras 25, 26 y 27 de la descripción originalmente presentada. Los ADC reivindicados también demostraron una eficacia antitumoral superior *in vivo* con cantidades molares equivalentes de carga útil. Véase los párrafos [00388] y [00389] y la Figura 32.

Nada en D1 enseña ni sugiere un anticuerpo que comprenda las secuencias CDR de la invención del Solicitante, ni mucho menos los anticuerpos y ADC que exhiben los sorprendentes efectos técnicos de la invención reclamada por el Solicitante. De hecho, se ha demostrado que los anticuerpos y conjugados reivindicados por el Solicitante poseen propiedades superiores a las de al menos un ejemplo de conjugado de D1, anetumab (BAY-94-9343). Específicamente, los constructos reivindicados mostraron una mayor especificidad para la eliminación de células positivas para mesotelina, un mejor mantenimiento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, una mayor estabilidad en plasma humano y murino, y una eficacia antitumoral *in vivo* superior en comparación con anetumab. Véase, por ejemplo, el párrafo [00344] y la Tabla 31 de la descripción originalmente presentada.

Por otro lado, me permito destacar que D2 no subsana las deficiencias de D1. D2 no logra demostrar alguna eficacia *in vivo* de sus ADC anti-mesotelina, ni mucho menos anticuerpos o conjugados que presenten las ventajas técnicas de los anticuerpos y conjugados reivindicados por el Solicitante. Tampoco proporciona ninguna motivación para generar variantes de sus anticuerpos divulgados que hubieran permitido a un experto en la materia obtener los anticuerpos reclamados. Incluso suponiendo que un experto en la materia hubiese estado motivado a desarrollar un nuevo anticuerpo anti-mesotelina basado en las enseñanzas de D1 y D2, lo cual el Solicitante cuestiona, no existe alguna expectativa razonable en ninguna de las referencias citadas, solas o combinadas, de que dicho anticuerpo hubiera proporcionado las

ventajas inesperadas de los anticuerpos reivindicados, solos o en los conjugados anticuerpo-fármaco reclamados. Por lo tanto, las reivindicaciones son inventivas respecto del estado de la técnica citado.

En vista de lo anterior, considero que las reivindicaciones 1 a 35 del capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial son inventivas a la luz de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que la persona normalmente versada en la materia no habría estado motivada a usar las enseñanzas de dichos documentos para llegar de manera obvia a la invención reclamada, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

VI. PETICIÓN

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

6.2. 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.

VII. ANEXOS

- 7.1. Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 35 reivindicaciones.
- 7.2. Pago por concepto de tasa por modificaciones voluntarias a solicitudes en trámite.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908