

P- 2021/42480SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2022/0001083**Solicitud de patente a nombre de **ICONIC THERAPEUTICS, INC., ZYMEWORKS INC.**

CLARKE MODET & CO COLOMBIA SAS, por intermedio de JULIANA GONZÁLEZ GUZMÁN mayor de edad, identificada con cédula de ciudadanía número 39.808.557, abogada en ejercicio portadora de la tarjeta profesional número 174.941, actuando como apoderada de las sociedades ICONIC THERAPEUTICS, INC., domiciliada en California, Estados Unidos de América, y ZYMEWORKS INC, domiciliada en Vancouver, Canadá, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **16414** notificado electrónicamente el 26 de septiembre de 2025, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de catorce (14) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 24 de julio de 2025. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se modificó la reivindicación 1 para caracterizar el conjugado anticuerpo-fármaco mediante la inclusión de los números de secuencia de aminoácidos y la fórmula estructural del fármaco. Esta modificación se fundamenta en el párrafo [00534] y en las secuencias correspondientes al clon 25A3, tal como se especifica en la Tabla 5 de la descripción.
- 1.2 Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6, 9 y 14. Además, se ajustó la numeración del documento.

- 1.3 Se incluyó la nueva reivindicación 2, con el fin de reclamar las secuencias de las regiones variables de conformidad con el clon 25A3, tal como se especifica en la Tabla 5 de la descripción.
- 1.4 Se incluyó la nueva reivindicación 3, con el fin de reclamar los diferentes clones del anticuerpo a partir de los grupos de los CDRs de cadena pesada y ligera. Esta reivindicación se sustenta en la Tabla 8 de la descripción.
- 1.5 Se modificó la antigua reivindicación 7 (nueva reivindicación 4), con el fin restringir las secuencias de aminoácidos que comprende el anticuerpo Ab.
- 1.6 Se modificó antigua reivindicación 8 (nuevas reivindicaciones 5 y 6), con el fin de:
 - 1.6.1 Caracterizar el anticuerpo Ab mediante las secuencias de las regiones variables de conformidad con el clon 25A3, tal como se especifica en la Tabla 5 de la descripción
 - 1.6.2 Restringir el valor de n en la formula estructural IX.
 - 1.6.3 Dividir la materia reclamada, de manera que las secuencias completas de cadena pesada y ligera se reclamen en la nueva reivindicación 6.
- 1.7 Se incluyó la nueva reivindicación 7 con el fin de reclamar una modalidad preferida del conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula IX, de conformidad con la antigua reivindicación 8.
- 1.8 Se modificó la antigua reivindicación 12 (nueva reivindicación 10), con el fin de:
 - 1.8.1 Aclarar el método de preparación del conjugado que se hace reaccionar un neutrófilo o electrófilo con una porción de conector-toxina representada por la Fórmula VIII. Dicha modificación se sustenta en [00534] A [00536] y [00596] de la descripción.
 - 1.8.2 Reclamar las secuencias de las regiones variables y ligeras de Ab de conformidad con el clon 25A3, tal como se especifica en la Tabla 5 de la descripción

- 1.9 Se modificó la antigua reivindicación 13 (nueva reivindicación 11) con el fin de restringir el grupo nucleofílico o electrofílico en el Ab únicamente a un tiol o una amina.
- 1.9.1 Se incluyó la nueva reivindicación 12 con el fin de caracterizar el anticuerpo del proceso de la reivindicación 10 mediante las secuencias de las regiones variables y ligeras de Ab de conformidad con el clon 25A3. Esta reivindicación se sustenta en la Tabla 5 de la descripción.
- 1.10 Se incluyó la nueva reivindicación 13 con el fin de caracterizar el anticuerpo del proceso de la reivindicación 10 mediante los grupos de los CDRs de cadena pesada y ligera. Esta reivindicación se sustenta en la Tabla 8 de la descripción.
- 1.11 Se incluyó la nueva reivindicación 14 con el fin de caracterizar las cadenas pesada y ligera del anticuerpo que hace parte del proceso de la reivindicación 10. Esta reivindicación se sustenta en la antigua reivindicación 8.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción como en el listado de secuencias, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con el mismo número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho de forma que no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicación adicional.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

- 3.1** El examinador objeta la reivindicación 1 por falta de claridad, al considerar que las designaciones asignadas a los anticuerpos (por ejemplo, 25A3, 25A, 25A5, entre otras) son arbitrarias y no reflejan de manera precisa las características técnicas esenciales de la invención, en la medida en que remiten implícitamente a la descripción. En consecuencia, el examinador sugiere eliminar dichas denominaciones e incorporar, en su lugar, los números de secuencia correspondientes a cada uno de los CDRs.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, únicamente con el propósito de dar continuidad al trámite, se ha procedido a modificar la reivindicación 1 para caracterizar el anticuerpo mediante los números de secuencia específicos de aminoácidos correspondientes a las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo 25A3 (SEQ ID NO: 151 y SEQ ID NO: 152). De esta manera, los términos y expresiones considerados imprecisos por el examinador han sido eliminados de la reivindicación y reemplazados con características técnicas esenciales tal como fue la sugerencia de la oficina. En consecuencia, el solicitante afirma que la reivindicación modificada cumple con los requisitos de claridad y no incurre en las deficiencias señaladas. Por lo tanto, se solicita respetuosamente que se retiren las objeciones planteadas.

- 3.2** El examinador también objeta las reivindicaciones 1 a 5 por carecer de claridad y concisión ya que considera que los términos usados para definir los grupos L, Z, Str, AA1, AA2, X1 y Y son complejos y comprenden un número muy extenso de alternativas, de forma que, de acuerdo con el examinador, dificulta determinar el alcance de la invención que se busca proteger. Por ende, el examinador sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Sin estar de acuerdo, pero con el fin de dar continuidad al proceso el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 1 para eliminar los términos objetados y caracterizar la porción enlace-toxina mediante la Fórmula VIII. Esta modificación permite definir de

manera clara el alcance de la invención de conformidad con la materia divulgada en la descripción, párrafo [00534], así como en el clon 25A3, tal como se especifica en la Tabla 5 y Tabla 8 de la descripción.

Adicionalmente, considerando la modificación realizada en la reivindicación 1, el solicitante elimina las reivindicaciones 2 a 5 para mantener la concisión del capítulo reivindicatorio. Por consiguiente, respetuosamente se solicita que se retiren estas objeciones.

3.3. El examinador también objeta las reivindicaciones 3, 4, 8, 9 y 13 ya que indica que el término "*opcionalmente*" es impreciso, de manera que sugiere eliminar este término.

En respuesta a la presente objeción, el solicitante ha eliminado el término "*opcionalmente*" objetado en las reivindicaciones 8 y 13 (ahora numeradas como reivindicaciones 5 y 11). Asimismo, se resalta que las reivindicaciones 3, 4 y 9 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio adjunto a este memorial. En consecuencia, se considera que la objeción planteada ha quedado superada.

3.4. El examinador señala que la reivindicación 9 carece de claridad, dado que hace referencia a resultados a alcanzar, lo cual podría implicar alternativas que no se encuentran contempladas dentro del alcance de la invención. En este sentido, el examinador sugiere eliminar dichas referencias y sustituirlas por características técnicas que permitan obtener el resultado deseado.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, únicamente con el propósito de dar continuidad al trámite, el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 9 del capítulo reivindicatorio adjunto. En consecuencia, se solicita amablemente al examinador dar por superada la presente objeción.

3.5. El examinador considera que las reivindicaciones 12 y 13 no son claras porque no definen las condiciones técnicas esenciales del método reivindicado, ya que no menciona cuáles son los reactivos ni las condiciones a las cuales se lleva a cabo dicha reacción. El examinador sugiere modificar dichas reivindicaciones para definir las etapas que caracterizan el procedimiento.

El solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión de examinador. Sin embargo, con el fin de contribuir a dar continuidad al trámite, se modifican las reivindicaciones 12 y 13 (nuevas reivindicaciones 10 y 11) para describir el método de preparación del conjugado específico de anticuerpo- fármaco que está estrechamente relacionado con los ejemplos proporcionados en la solicitud. Específicamente, las reivindicaciones modificadas indican una reacción entre un grupo nucleófilo o electrofílico en una proteína de unión a antígeno (Ab) con una porción de conector-toxina representada por la Fórmula VIII (Reivindicación 10), donde el grupo nucleófilo o electrofílico es un tiol o una amina (Reivindicación 11). En ese sentido es posible dar por superada la presente objeción.

3.6. Finalmente, el examinador objeta la claridad de la reivindicación 14 ya que considerada que el kit propuesto corresponde a la composición reclamada en reivindicaciones anteriores.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, únicamente con el propósito de dar continuidad al trámite, el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 9 del capítulo reivindicatorio adjunto. En consecuencia, se solicita amablemente al examinador dar por superada la presente objeción.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

4. Nivel inventivo

El examinador ha indicado que las reivindicaciones 1 a 14 carecerían de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento D1 (WO2012125559) y D2 (MX2017003476).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *“se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de

nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Objeción del examinador:

El examinador señala que el documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga conjugados que comprenden un anticuerpo que se une a factor tisular (TF) y un segundo compuesto que se une covalentemente al anticuerpo, que consiste en un glicano fucosilado modificado, para modificar su farmacocinética.

Ahora, es importante resaltar que el examinador reconoció que la principal diferencia entre la reivindicación 1 y conjugado anticuerpo – fármaco divulgado en el documento D1, consiste en la presencia de un fármaco citotóxico peptidomimético de fórmula IV.

Sin embargo, el examinador menciona que el documento D2 ya divulgaba la inclusión de un fármaco citotóxico para conjugar un anticuerpo para mejorar la actividad antitumoral, ya que se refiere a conjugados anticuerpo – fármaco, donde el anticuerpo puede ser de diferente actividad terapéutica y el fármaco citotóxico es peptidomimético de la fórmula I, donde la actividad citotóxica es del orden de décimas de picomolar, de tal manera que, a baja concentración de estos conjugados, se genera una actividad antitumoral, así como se mantiene la disminución del volumen tumoral después de 50 días de la administración de estos compuestos.

Por lo tanto, el examinador considera que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el compuesto citotóxico péptido mimético sugerido en D2, para conjugarse con los anticuerpos de D1, para obtener los conjugados propuestos en la reivindicación 1, haciendo que la materia reclamada fuese obvia.

Así mismo, el examinador señala que el documento D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12, ya que divulga un procedimiento para obtener un conjugado fármaco – anticuerpo, en donde lo primero es sintetizar el compuesto fármaco citotóxico más enlazador, donde este enlazador tiene un anclaje activado por maleimida para unirse al anticuerpo.

Ahora, es importante resaltar que el examinador reconoció que la principal diferencia entre la reivindicación 12 y el procedimiento divulgado en el documento D2, consiste en que, para el proceso de la invención, el anticuerpo empleado es un anticuerpo que se une a factor tisular definido.

Sin embargo, el examinador afirma que tal diferencia no está asociada a un efecto técnico, ya que D2 indica que el proceso es aplicable a diferentes tipos de anticuerpos, que se unen a diferentes dianas terapéuticas y que tienen diferentes estructuras, cual ratifica que no se puede otorgar efecto técnico al procedimiento de la solicitud por el hecho de ser un anticuerpo de diferente naturaleza. Adicionalmente, el examinador indica que el documento D1 refiere anticuerpos que se unen a factor tisular, los cuales pueden ser conjugados con otros componentes.

Por lo tanto, el examinador considera que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el anticuerpo que se une a factor tisular sugerido en D1, en el procedimiento de D2, para obtener el procedimiento en la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia

La materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo citado

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. No obstante, considera que las modificaciones introducidas en las reivindicaciones permiten superar la objeción planteada. Esto debido a que ni D1 ni D2 enseñan o sugieren la combinación específica de las características estructurales de los conjugados de anticuerpos y fármacos (ADC) reivindicados. Además, los ADC reivindicados demostraron un beneficio inesperado de mejora significativa de la toxicidad limitante de la dosis *in vivo*.

El solicitante además señala que D1 enseña un anticuerpo específico contra el factor tisular humano adaptado al ser humano para su uso como terapia humana que conserva el epítipo de unión del anticuerpo murino 10H10. Sin embargo, D1 no enseña los ADC específicos contra el TF tal y como se recogen en las reivindicaciones independientes modificadas 1, 7 y 10. Asimismo, D1 no enseña el uso de los ADC específicos contra el TF reivindicados para mejorar las toxicidades limitantes de la dosis.

Respecto a D2, el solicitante desea señalar que, si bien D2 describe compuestos con actividad citotóxica y/o antimetabólica, métodos asociados con la preparación y el uso de dichos compuestos, así como composiciones farmacéuticas que comprenden dichos

compuestos, **no enseña** específicamente los ADC anti-TF tal y como se reclama en las reivindicaciones independientes 1, 7 y 10. Además, D2 **no proporciona datos que demuestren una mejora de la toxicidad limitante de la dosis, y mucho menos una mejora de la toxicidad limitante de la dosis** para un ADC anti-TF tal y como se indica en las reivindicaciones modificadas.

Por lo tanto, D1 y D2, ya sea por separado o en combinación, no proporcionan ninguna expectativa de que los ADC reivindicados proporcionen efectos ventajosos con respecto a la toxicidad limitante de la dosis.

En este sentido, el solicitante desea resaltar, tal como se indica en el Ejemplo 8 de la presente solicitud, que estudios previos han demostrado que el tisotumab vedotin (un conjugado basado en MMAE) presenta toxicidad limitante de la dosis, por ejemplo, neutropenia, incluso cuando se administra en dosis tan bajas como 2,2 mg/kg. Asimismo, se ha reportado neutropenia y toxicidad cutánea con dosis de 3 mg/kg, y toxicidad grave, incluyendo neutropenia de grado 4, irritación cutánea severa y ulceración, con dosis de 6 mg/kg de tisotumab vedotin.

En contraste, el solicitante ha demostrado que el uso de los ADC reivindicados reduce significativamente la incidencia de toxicidades limitantes de la dosis, tales como toxicidad cutánea y neutropenia. Los resultados del ejemplo 7 de la presente solicitud revelaron una mayor toxicidad cutánea (y una menor tolerabilidad) al utilizar el conjugado anticuerpo-fármaco anti-TF basado en el anticuerpo de la familia 25-MMAE en comparación con el conjugado anticuerpo-fármaco anti-TF basado en LT-A (Descripción, párrafo [00705] y Tabla 36). Además, los macacos tratados con el conjugado anticuerpo-fármaco anti-TF basado en el anticuerpo de un anticuerpo de la familia 25-MMAE mostraron neutropenia de grado 3 y 4, mientras que los tratados con el conjugado anticuerpo-fármaco anti-TF basado en LT-A no mostraron neutropenia (Descripción, párrafo [00710] y Figura 17A). Estos resultados demuestran que la conjugación de un anticuerpo de la familia 25 con la toxina LT-A da lugar a una mejora sustancial de la toxicidad limitante de la dosis y, por lo tanto, a propiedades superiores en relación con las alternativas.

Los resultados toxicológicos observados en los ADC mencionados en las reivindicaciones modificadas son altamente deseables, pero no pueden calificarse de manera justa como resultados “*esperados*”. Estas propiedades beneficiosas y los efectos inesperados constituyen evidencia suficiente para demostrar una ventaja técnica frente al estado de la técnica. Ninguna de las referencias citadas, ya sea individualmente o en combinación,

enseña que los ADC reivindicados proporcionarían los beneficios descritos en la presente solicitud y comentados anteriormente. Por lo tanto, dichas ventajas técnicas respaldan el carácter inventivo de las reivindicaciones.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

5. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iii) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

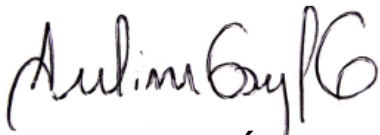
Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por catorce (14) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,



JULIANA GONZÁLEZ GUZMÁN

C.C. 39.808.557 de Tabio, Cund.

T.P.A. 174.941

notificaciones@clarkemodet.com.co

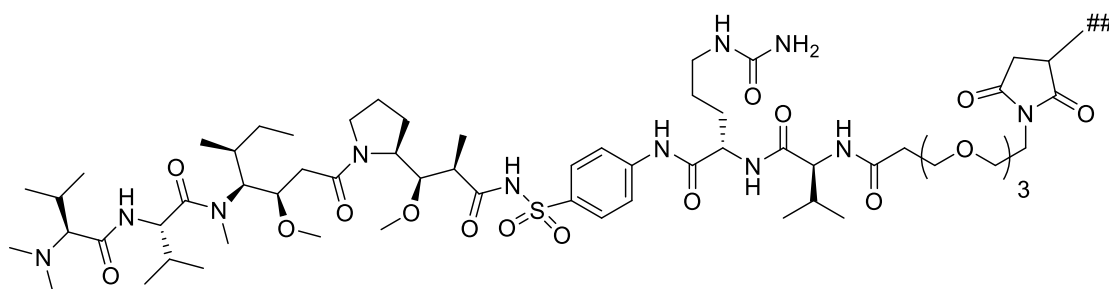
REIVINDICACIONES

1. Un conjugado de anticuerpo-fármaco que comprende:

- a. una proteína de unión a antígeno (Ab) que se une al factor tisular humano (TF) (SEQ ID NO: 810), en la que el Ab comprende una VH-CDR1, una VH-CDR2 y una VH-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3, respectivamente, tal como se establece en la VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151, y una VL-CDR1, una VL-CDR2 y una VL-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3, respectivamente, tal como se establece en la VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152,

y

- b. uno o más restos enlazador-toxina representados por la Fórmula VIII:



Fórmula VIII

donde ## representa el punto de unión de la porción de enlace-toxina al Ab a través de un enlace covalente

- 2.** El conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, en donde el Ab comprende el VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151 y el VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152.
- 3.** El conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, donde
- i. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 115, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 116, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 117, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la

- SEQ ID NO: 118, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120.
- ii. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 121, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 122, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 123, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 124, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 125 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 126;
 - iii. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 127, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 128, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 129, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 130, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 131 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 132;
 - iv. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 133, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 134, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 135, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 136, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 137 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 138;
 - v. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 139, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 140, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 141, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 142, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 143 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 144; o
 - vi. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 145, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 146, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 147, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 148, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 149 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 150.

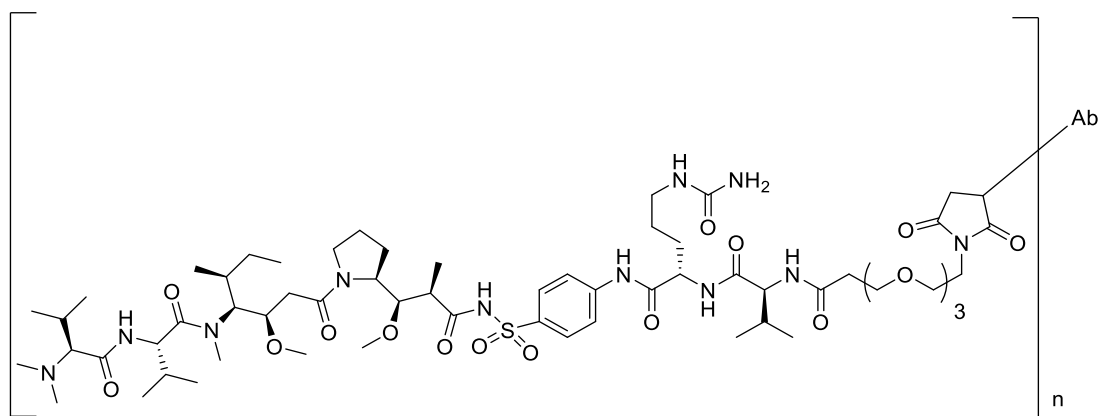
4. El conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1- 3, en donde el Ab comprende:

una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFDVYGISWVRQAPGQGLEWMGWIAPI
YSGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSFPG
YGMDEVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 926) y una secuencia de cadena
ligera que comprende

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKAYNLE
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQLFQSLPPFTFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRFAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ
ID NO: 927).

5. El conjugado de anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, en donde el conjugado de anticuerpo-fármaco tiene la Fórmula IX:



Fórmula IX

en donde:

el Ab comprende un VH-CDR1, un VH-CDR2, y un VH-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3, respectivamente, tal como se establece en la VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151, y un VL-CDR1, un VL-CDR2 y un VL-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de

n es un número entero seleccionado del grupo que consta de 1, 2, 3, 4 y 5.

- *[NH+]([O-])C(=O)N(C)[C@H](C)C(=O)N[C@@H](C)[C@H](OC)C(=O)N1CC[C@H]1C(=O)N[C@@H](C)[C@H](OC)C(=O)NS(=O)(=O)c2ccc(NC(=O)N[C@@H](CCCNC(=O)N)C(=O)N[C@@H](C)[C@H](C)C(=O)NCCOC3COCC3)cc2
-
- n
-
-

En donde:

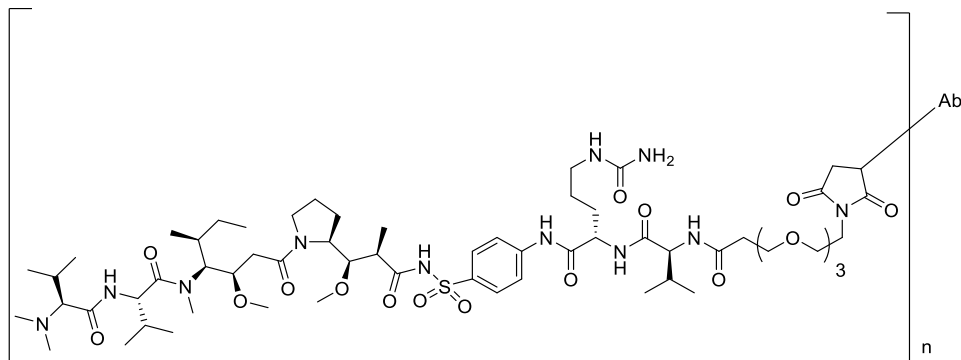
el Ab comprende una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDVGISWVRQAPGQGLEWMGWIAP
YSGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSFGY
GMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 926) y una secuencia de cadena ligera
que comprende

DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCQASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKAYNLE
SGVPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQLFQSLPPFTFGGGTKVEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ
ID NO: 927), y

n es un número entero seleccionado del grupo que consta de 1, 2, 3, 4 y 5

7. El conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula IX:



Fórmula IX

En donde:

n es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 2, 3 y 4, y

Ab comprende una secuencia de cadena pesada que comprende

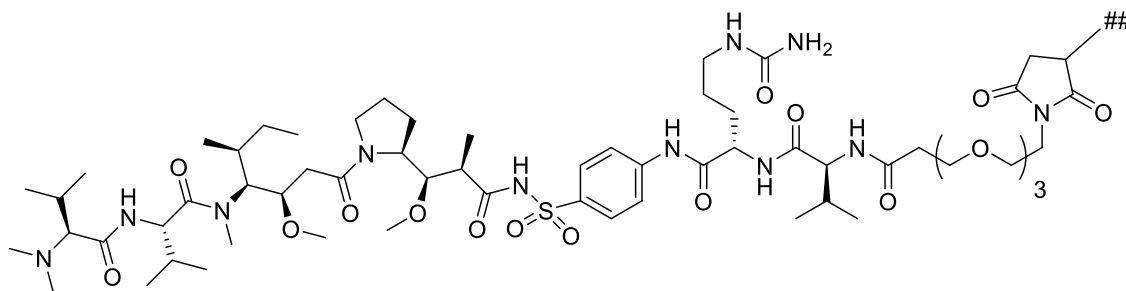
QVQVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDVGISWVRQAPGQGLEWMGWIAPYSGNT
NYAQLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSPPFGYGMDVWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP
APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 926) y una
secuencia de cadena ligera que comprende

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKAYNLESGVP
SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQLFQSLPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTL
TLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 927).

- 8.** Una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 9.** La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde la composición comprende una multiplicidad de especies de proporción de fármaco y anticuerpo (DAR), en la que la DAR media de la composición es 2-4.

- 10.** Un proceso para preparar un conjugado de anticuerpo-fármaco, comprendiendo el proceso:

hacer reaccionar un grupo nucleófilo o electrofílico en una proteína de unión a antígeno (Ab) que se une al factor tisular humano (TF) (SEQ ID NO: 810) con una porción de conector-toxina representada por la Fórmula VIII



Fórmula VIII

donde ## representa el punto de unión de la porción de enlace-toxina al Ab a través de un enlace covalente

el Ab comprende una VH-CDR1, una VH-CDR2, una VH-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3, respectivamente, tal como se establece en la VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151, y una VL-CDR1, una VL-CDR2 y una VL-CDR3 que comprende las secuencias de aminoácidos de VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3, respectivamente, tal como se establece en la VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152

- 11.** El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:
el grupo nucleofílico o electrofílico en el Ab es un tiol o una amina.
- 12.** El proceso de la reivindicación 10, en donde el anticuerpo comprende una secuencia VH de la SEQ ID NO: 151 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 152.
- 13.** El proceso de la reivindicación 10, en donde
- el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 115, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID

- NO: 116, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 117, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 118, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120.
- ii. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 121, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 122, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 123, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 124, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 125 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 126;
 - iii. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 127, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 128, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 129, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 130, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 131 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 132;
 - iv. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 133, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 134, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 135, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 136, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 137 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 138;
 - v. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 139, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 140, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 141, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 142, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 143 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 144; o
 - vi. el VH-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 145, el VH-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 146, el VH-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 147, el VL-CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 148, el VL-CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 149 y el VL-CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 150.

- 14.** El proceso de la reivindicación 10, en donde el Ab comprende: una secuencia de cadena pesada que comprende

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDVYGISWVRQAPGQGLEWMGWIAPYSGN
TNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDAGTYSFPGYGM DVWGQ
GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 926) y una

secuencia de cadena ligera que comprende

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQSINNWLAWYQQKPGKAPKLLIYKAYNLESGVP
SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQLFQSLPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTL
TLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 927).



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0001083

Recibo: 25-216545

Fecha: 24/12/2025

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 1207906

CUS: 2034939868

Patente PCT

CONJUGADOS DE ANTICUERPOS Y FÁRMACOS ANTI-FACTOR TISULAR Y MÉTODOS RELACIONADOS

Detalle del pago

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