

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-58070- -8	FECHA: 2013-07-25 18:11:50
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 11-58070- -8
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 13513
 Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2009/62646				
Fecha de Presentación Internacional	29/10/2009				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado 11 058070-0000	11/Mayo/2011
Reivindicaciones:	Radicado 11 058070-0000	11/Mayo/2011
	Radicado 11 058070-0004	13/Enero/2012
Dibujos:	Radicado 11 058070-0000	11/Mayo/2011
Prioridad:	US 61/109.821	30/Octubre/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

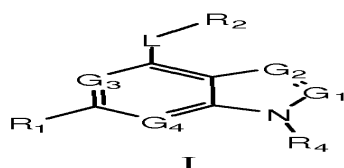
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las

reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Con relación a la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones de acuerdo al radicado Radicado 11 058070-0004.

Título de la solicitud: “Compuestos que expanden las células madre hematopoiéticas”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos y composiciones para expandir el número de células CD34⁺ para trasplantes autólogos o alogénicos en el tratamiento de pacientes con enfermedades de inmunodeficiencia y autoinmunes heredadas junto con diversos trastornos hematopoyéticos, con el fin de reconstruir los linajes de células hematopoyéticas y las células del sistema inmunitario.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I), caracterizado por ser un derivado de purinas.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/28, C07D 473/34, A61K 31/52, A61P35/02, A61P35/00, A61P 7/06, A61P 37/00, C12N 5/0789 y C12N 5/078.

4. No es una invención (Art 15 D 486 literal (b))

El objeto de la reivindicación 34 no se considera una invención, de acuerdo con el Art citado.

5. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 8-15 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

6. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 38 – 39 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

Aun cuando se encabece como composición el objeto reclamado es el uso en trasplantes.

7. De la solicitud de patente

Titulo

Dentro del título se encuentra la palabra “hematopoietica” la cual corresponde a una castellanización de la palabra inglesa hematopoietic. La traducción correcta es hematopoyética. Se solicita hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1-3 no son claras porque el término “opcionalmente” precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no precisa

el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

La reivindicación 1 no es clara porque incluye un condicional en la definición G₃ y G₄. En las reivindicaciones no se pueden incluir ni plazos ni condiciones, se incluyen los elementos ciertos y concretos que conforman el sistema de entrega farmacéutico.

La reivindicación 35 no es clara porque define a una composición que contiene una población celular en términos de su proceso de obtención. Las composiciones deben establecer sus ingredientes y proporciones.

Las reivindicaciones 32-33 no son claras porque reclaman un kit. De acuerdo a la guía de examen de Patentabilidad de la SIC en su numeral 2.15, define a los kits como una unidad funcional dirigida a un único propósito. Asimismo, se indica que los kits deben cumplir con las siguientes condiciones: i) definir una composición farmacéutica, ii) definir una forma de administración, iii) anexar unas instrucciones para la administración y iv) definir un envase, recipiente o contenedor. Dentro del capítulo descriptivo no se presenta sustento a estos requisitos.

Las reivindicaciones 1-6 no son concisas porque comparten materia, se sugiere incorporar las características en la reivindicación independiente.

Las reivindicaciones 1-6 no son concisas porque las definiciones de G₁,G₂,G₃,G₄, R₃, R₄ y L son generales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de sustituyentes que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados, de acuerdo a lo presentado en la tabla 1.

Tabla 1, Sustituyentes sustentados

Sustituyente	Ejemplo sustentado
G ₁	Carbono
G ₂	Nitrógeno
G ₃	Nitrógeno
G ₄	Nitrógeno
R ₁	Benzotiofen-il, piridin, meti-imidazolil, cloro-piridinil, fluoro-piridinil, fenil, tiofenil, hidrógeno, carboxilato de priridinil, metil-piridinil, ciano-piridinil, pirrolidinil, imidazolil, piridazinil, pirimidinil, metil-sulfonil-piridinil, metil-tiofen-il, tiazol-il y tiofen-il,
L-R ₂	Etil-fenol, etil-amino-indolil, etil-amino-tiofenil, etil-amino-fluorofenil, etil-amino-anilinizil, metil-amino-bencil, etil-metoxi-amino-fenol, metoxi-etil-amino-benzoimidazol, etil-amino-oxo-imidazolidin-il, propil-amino-pirazo-il, metil-triazol-sulfanil-etil-amina, etil-amino-triazol-il-amino, etil-diamino-piridin-il, propil-amino-dimetil-pirazo-il, metil-amino-benzoimidazol-il-oxo, aminoetil-urea, isopropil-fenol, fenil-sulfamato, etil-amino-cloro-fenol,etil-amino-fluoro-fenol, etil-amino-cloro-indol, hidroxipropil-amino-fenol, etil-amino-fluoro-indolil, etil-amino-mrtil-indollil y etilamino-indol-oxo-dietilamina
R ₃	Hidrógeno, bifenil
R ₄	Isopropil, tetrahidrofurano, propanol, ter-butil, metil-difenil, tetrahidropirasil, bencil-metil-trifluorocarbono, metil, nonanoil, butil, ciclopropil-oxo, ciclobutan-oxo, isopropano-il, ciclohexil y oxo-pirrolidin-il

La reivindicación 16 no es concisa porque la definición de un agente capaz de antagonizar la actividad y/o la expresión del receptor hidrocarburo de arilo y/o un efector corriente debajo de la senda es general, se sugiere restringir la solicitud a una

razonable generalización del tipo de sustituyentes que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. Para el presente caso, no se sustenta.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

8. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1° Compuestos de fórmula I y el método ex vivo que los incluye (Rv.1-7 y 16-33)
- 2° Las composiciones que contienen una población celular (Rv.35-37)

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella la otra invención.

9. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, octubre 20 de 2008. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO01/49688	"Purine derivatives, process for their preparation and use thereof"	12/Julio/2001
D2	WO03/031406	"Kinase inhibitor scaffolds and methods for their preparation"	17/Abril/2003
D3	US 5437994	"Method for The Ex vivo replication of stem cells for the optimization of hematopoietic progenitor cell cultures and for increasing the metabolism, GM-CSF secretion and/or IL-6 secretion of human stromal cell"	01/agosto/1995

El documento D1⁽¹⁾ divulga compuestos derivados de las purinas con actividad inhibitoria sobre la protein-ciclin-dependientes de quinasas (SDKS), virus y proliferación de células hematopoyéticas y de cáncer (Resumen).

El documento D2⁽²⁾ divulga métodos generales de obtención de heteroarilos, particularmente purinas alquilados. Estos compuestos son empleados como inhibidores

1. [http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?](http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2001049688&recNum=1&tab=PCTDocuments&maxRec=1&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=FP%3A%28WO200149688%29)

[docId=WO2001049688&recNum=1&tab=PCTDocuments&maxRec=1&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=FP%3A%28WO200149688%29](http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2001049688&recNum=1&tab=PCTDocuments&maxRec=1&office=&prevFilter=&sortOption=&queryString=FP%3A%28WO200149688%29)

2. [http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?](http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2003031406&recNum=1&office=&queryString=FP%3A%28WO2003%2F031406%29&prevFilter=&sortOption=Pub+Date+Desc&maxRec=3)

[docId=WO2003031406&recNum=1&office=&queryString=FP%3A%28WO2003%2F031406%29&prevFilter=&sortOption=Pub+Date+Desc&maxRec=3](http://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2003031406&recNum=1&office=&queryString=FP%3A%28WO2003%2F031406%29&prevFilter=&sortOption=Pub+Date+Desc&maxRec=3)

3. <https://www.google.com/patents/US5437994>

de quinasa en tratamientos de cáncer (Resumen, Pág. 32. Párr. 0125-0126, Pág. 33, Párr. 0130).

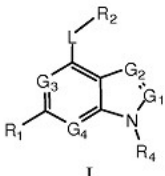
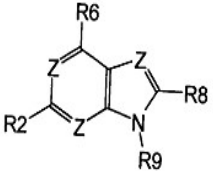
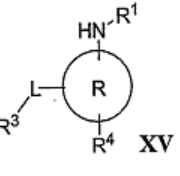
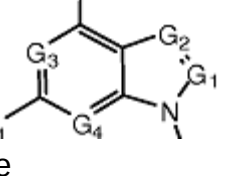
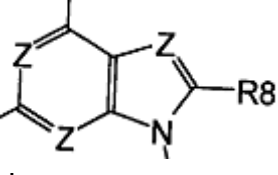
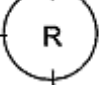
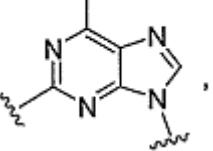
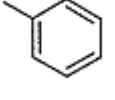
El documento D3⁽³⁾ divulga métodos ex vivo para células madres humanas y/o para la optimización de células humanas progenitoras hematopoyéticas y/o para incrementar el metabolismo o las secreciones GM-CSF (Resumen).

10. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “un compuesto de fórmula I en donde G_1 se selecciona a partir de N y CR_3 (...)”.

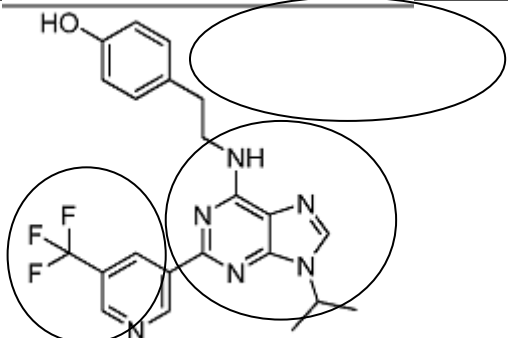
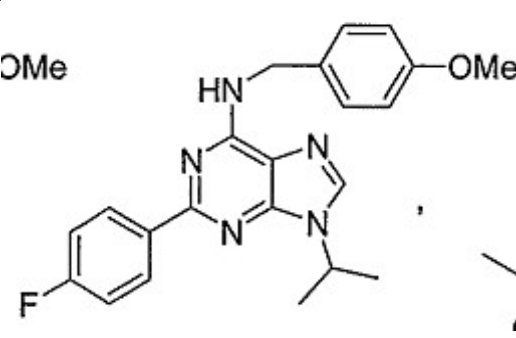
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D5
Compuesto de fórmula I  I	Compuesto de fórmula I  I	Compuesto de fórmula XV  XV
 dond e $G_1=CR_3$ $R_3=\text{Hidrógeno}$ $G_2=\text{Nitrógeno}$ $G_3=\text{Nitrógeno}$ $G_4=\text{Nitrógeno}$	 don de $Z=\text{Nitrógeno}$ $R_8=\text{Hidrógeno}$ (Pág.84, Línea 12 y 29).	 donde $R=\text{Heteroaril}$ fusionado 6,5 que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno  (Pág.10, Párr. 0040-0041 y Pág. 11, Párr.0042).
 donde $L=NR_{5a}(CH_2)_{0-3}$ $R_{5a}=\text{Hidrógeno}$ $L=NH$	R_6 donde $R_6=\text{Amino}$	HN^{R1}
 donde $R_2=\text{Fenilo}$	No menciona	R^1 donde $R_1=\text{Fenilo}$  (Pág. 12, Párr.

 donde R4=Alquil sustituido con hidróxilo	 donde R9=Alquil sustituido con hidróxilo (Pág. 6, líneas 9 a 15 y Pág.85, línea 31)	0047)  donde R4=alquil (Pág. 4, Párr. 0017 y Pág. 12, Párr. 0052)
 donde R1= Hidrógeno	 donde R2=Hidrógeno (Pág.85, línea 14)	 donde R3=Hidrógeno (Pág.12, Párr.0050)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga compuestos derivados de las purinas con actividad inhibitoria sobre la protein-ciclin-dependientes de quinasas (SDKS), virus y proliferación de células hematopoyéticas y de cáncer (Resumen). Por su parte, el documento D2 divulga métodos generales de obtención de heteroarilos, particularmente purinas alquilados. Estos compuestos son empleados como inhibidores de quinasa en tratamientos de cáncer (Resumen, Pág. 32. Párr. 0125-0126, Pág. 33, Párr. 0130).

Además, los compuestos reclamados comparten similitudes estructurales con los compuestos definidos en el documento D2, de acuerdo al siguiente cuadro.

Compuesto Reclamado	Compuesto D2 (Pág. 63, Rv. 70)
	

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto presentado en el documento D1 consiste que el compuesto reclamado contiene un fenilo unido a un amino en la posición 4 de la purina, mientras que el compuesto de fórmula I definido en el documento D1 no menciona a un fenilo unido al amino ubicado en la misma posición.

El efecto que logra el incluir un fenilo unido a un amino en la posición 4 del anillo de purina consiste en aumentar la actividad biológica del compuesto con EC50 entre 0,001µM a 8,2µM.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la estructura de un compuesto de fórmula I para aumentar su eficiencia biológica”.

Sin embargo, la utilización de un fenilo unido al amino en la posición 4 del anillo de purina para aumentar la eficiencia biológica, está divulgada en el documento D2 divulga métodos generales de obtención de heteroarilos, particularmente purinas alquilados, en los cuales en la posición 4 de la purina se encuentra un amino unido a un fenilo. Estos

compuestos son empleados como inhibidores de quinasa en tratamientos de cáncer (Resumen, (Pág. 12, Párr. 0047, Pág. 32. Párr. 0125-0126, Pág. 33, Párr. 0130).

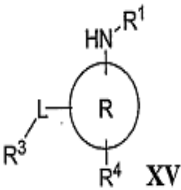
La presente solicitud de patente enseña que la actividad biológica de sus compuestos expresada en términos de EC50 se encuentre en un rango entre 0,001µM a 8,2µM(Fl. 128-174). El documento D1 divulga que el compuesto cuya actividad biológica está comprendida entre 1-20µM (Fl. 79, 13-14). Por su parte, el documento D2 define para sus compuestos que la actividad biológica IC50% varía entre 0,8nM a 100nM (Pág. 65, Fig. 1). Por lo anterior, no se observa un efecto sorprendente por parte de la invención de acuerdo a lo definido en el estado del arte.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el fenilo unido al amino en la posición 4 de la purina de acuerdo a lo presentado en el documento D2 dentro del compuesto definido en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-17 y 32-33 no mencionan características técnicas esenciales del compuesto de fórmula I, tampoco se pueden considerar inventivas.

-La reivindicación 16 consiste en *“un método de expansión de células madres hematopoyéticas, que comprende (...)”*

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Método para expandir células madre hematopoyéticas	Método para la optimización células madre hematopoyéticas (Resumen)	No menciona
Cultivar población celular ex vivo en presencia de un agente capaz de antagonizar la actividad	Cultivo ex vivo (Resumen) Emplea Hidrocortisona (Col. 5, línea 36-37)	 (Resumen, Pág. 32. Párr. 0125-0126, Pág. 33, Párr. 0130).

Los documentos D3 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 16 porque el documento D3 divulga métodos ex vivo para células madres humanas y/o para la optimización de células humanas progenitoras hematopoyéticas y/o para incrementar el metabolismo o las secreciones GM-CSF (Resumen). Por su parte, el documento D2 divulga métodos generales de obtención de heteroarilos, particularmente purinas alquilados. Estos compuestos son empleados como inhibidores de quinasa en tratamientos de cáncer (Resumen, Pág. 32. Párr. 0125-0126, Pág. 33, Párr. 0130).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 16 y método enseñado en el documento D3 consiste en que el método reclamado incluye cultivar las células madres ex vivo en presencia de un agente antagonista mientras que el método

divulgado en el documento D3 emplea hidrocortisona.

El efecto que logra el incluir dentro del método un agente antagonista en el cultivo de las células madres consiste en que aumenta el número de células madre.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar un método que aumente la eficiencia de la expansión de las células madres hematopoyéticas”.

Sin embargo, la utilización de agentes antagonista para aumentar la expansión de las células madres hematopoyéticas, está divulgada en el documento D2 divulga métodos generales de obtención de heteroarilos, particularmente purinas alquilados, en los cuales en la posición 4 de la purina se encuentra un amino unido a un fenilo. Estos compuestos son empleados como inhibidores de quinasa en tratamientos de cáncer (Resumen, (Pág. 12, Párr. 0047, Pág. 32. Párr. 0125-0126, Pág. 33, Párr. 0130).

La presente solicitud de patente enseña que la actividad biológica de sus compuestos expresada en términos de EC50 se encuentre en un rango entre 0,001 μM a 8,2 μM (Fl. 128-174). El documento D1 divulga que el compuesto cuya actividad biológica está comprendida entre 1-20 μM (Fl. 79, 13-14). Por su parte, el documento D2 define para sus compuestos que la actividad biológica IC50% varía entre 0,8nM a 100nM (Pág. 65, Fig. 1). Por lo anterior, no se observa un efecto sorprendente por parte de la invención de acuerdo a lo definido en el estado del arte.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un derivado de la fórmula I de acuerdo a lo enseñado en el documento D2 dentro del método de expansión de células madres hematopoyéticas divulgado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 16 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 17-31 no mencionan características técnicas esenciales del método de expansión, tampoco se pueden considerar inventivas.

11. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO01/49688	1 – 7 y 32-33	Nivel inventivo
D2	WO03/031406	1 – 7 y 16-33	Nivel inventivo
D3	US 5437994	16-31	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-07-30

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra