/102 AVISO DE NOTIFICACON LfldUStfla yComercio
CORREOCERTIFICADO S U P E R I N T E N D E N C I A

RadlcaclOn: 5-3465..13.0 Fecha: 2011-06-22 10:10:29
TrÆmlte: 11 PATENTEIYII
Evonto: 379 FASENACIONALII
Actuación: 432 COMUNICACTOADM
Destinatarlo: DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN Folios I

Seæor a)(es)
DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN CARRERA 11 NO. 86-53 PISO 6 BOGOTA D.C.

Refereiricia RESOLUCION: 33197
Fecha: 21/06/2011
Expediente: 5-3465
TrÆmite: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación: 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comeddamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en Is Carrera 13 No. 27 - 00 PisO Tercero (3), de Is ciudad de Bogota D.C., dentro del tØrmino de cinco (5) Was hâbiles contados a partir del envio de Is presente citaciôn, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 P.M. jonada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de Is resolución de Is referenda proferida dentro del expedierite tramitado con el nCimero de radicación citado el asunto.

De no III presente en el tØrmino indicado anteriormente, Is providencia en menciôn se notificaÆ por edicto, el cual se fljarÆ por el tØrmino de diez (10) dlas on el Centro de DocumBntación e)nformaciôn.

Para su comodidad el texto completo de Is resoluciôn se encontrarÆ disponible en Is pagina web de Is Entidad desde el dia hâbil siguiente al de su notificaciôn, Is cual padre ser consuItda desde un computador con acceso a Internet, en Is pÆginawww.sic.gov.co, con el nümerO de resoluciôn a travØs de Is opciôn trÆmites y servicios - de carØcter general transversal - consults actos administrativos y providencias.

En casc de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretarla General

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

Soda Centro: Carrara 13 No. 27-00 pisos 3. 5. 7 y 10 PBX 5870000
Al contester favor indique of nmero do Sede CAN: Av. Camera 50 No. 26- 55 mt. 2 Tel 5880010 radicación 0onsignedo an of sticker Call Center 6513240. Linea 018000-910165
Web: www.slc.gov.co e-mail: infosic.gov.co
Bogoti D.C. Colombia

4

Industria y Comercio
SUPERI NTENDEN CIA
7

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCRN

Per Is cual so resuelvo un recurso do reposiciOn

Red. PCT/ 05-003465

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el numeral 54 del artIculo 30 del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resoluciôn No 48675 del 15 de septiembre de 2010, Is S.perintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada "COMPOSICIONES DE UREASA PARA INHIBIR EL CRECIMIENTO DEL CANCER EN CELULAS", con fundamento en los articulos 14 y 16 de Is DecisiOn 486 de Is ComisiOn de la Comunidad Andina, al estimar que la rrisma no cumple con el requisito de novedad, por tratarse de una composiciOn cmprendida en el estado de la tØcnica.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 29 de septiembre de 2010, con el No 05 003465 00011-0000, encontrândose dentro del tØrmino etabIecido para el efecto, Is doctora Dilia Rodriguez D’AlemÆn, ensu calidad de apoderada de Is sociedad Helix Biopharma Corp, interpuso recurso de reposiciOn ccntra la citada ResoluciOn, con fundamento en los argumentos que a ontinuaciOn se sintetizan:

La apoderada alega que "do ninguna manera es correcta Is afirmaciOn de ese lespacho y al parecer no so ha entenciido que Is composiciOn reivindicada Ø omprende no solo ureasa, come reports Dl, sino ademâs comprende una mitad ie direccionamiento seleccionada entre un anticuerpo de ant(geno antitumoral, nti-hCG y un ligando. En ninguna parte del documento Dl se reports una mitad ie direccionamiento cuyo blanco sean cOlula cancerosa, esto claramente diferencia ía soilcitud reivindicada do Is información suministrada por Dl".

Asimismo, Is apoderada sostiene que "Si bien es cierto quo Is anterioridad Dl -eporta una composición quo comprendo una ureasa obtenida a partir de ’-Ielycobacter pylorf y aria proteins de cheque tOt-mice (Hsp) o chaperonina do 1-lelycobacter pylori y enseæaque dicha ureasa es inmunogOnica y per ende, es capaz do inducir Is producciôn do enticuerpos protectores contra infecciones causadas per Helycobacter pylon, nada on dicha solicitud menciona, indica o onseæao sugiere Ia existencia de una composiciOn que comprende aria ureasa y una mitad do direccionamiento seleccionada entre un anticuerpo do antIgeno antitumoral, anti-hCG y an ligando".

Por otra parte, la recurrente afirrna que no se puede considerar que una proteina
"do ctioque tØrmico (Hsp) o chaperonina obtenida a partir de Helicobacter pylon puede sen igual o similar a un anticuerpo de antigeno antitumoral, ni un anticuerpo anti-la gonadotropina coriOnica humana (anti-hCG) o un ligando quo reacciona con

Centro: Carrara 13 No 7410 Pisoc, 2 A 7 u10

PÆgina I de6 Sede CAN: Avenida Carrara 50 No. 27-55 Interior 2

Conmutador: 5860234
Fax: 382 26 95. Linea 9800-910 165
Web: www.sic.qov.co e-mail: infoic.qv.co
Bogota D.C. - Colombia

j.,i1I

t

Industria jrComercio
SUPERINTENDNCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA S. SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

RESOLUCION -

Por la cual se resuelve un recurso de roposiciOn

Rai PCT/ 05-003465

un receptor de superficie de la cØlula tumoral.

Agrega que la anterioridad Dl se limita a divulgar una composición que induce la producciôn de anticuerpos y por tanto, brinda protecciôn al paciente contra infcciones de Helicobacter pylon. Este concepto inventivo es distinto a 10 exuesto en la presente solicitud, donde la composición comprende la producción de una enzima ureasa unida a un anticuerpo que reconoce antigeno tumoral para Iorar que dicha enzima sea entregada de manera dirigida a cØlulas cancerigenas en un paciente

La apoderada hace Ønfasis en que el anticuerpo obtenido contra la ureasa de H. pylori, no guarda ninguna semejanza con los anticuerpos que se conjugan con la urØasa de la solicitud denegada, pues los anticuerpos que hacen parte de la conposicin reivindicada son anticuerpos anti-tumorales o anticuerpos anti-hCG, 1o4 cuales tienen un objetivo diferente a los polipØptidos de H. pylon, incluida la
urasa de dicha bacteria.

AclIemas, manifiesta que la finalidad de las composiciones de la presente solicitud eq diferente del objetivo perseguido mediante la antenioridad Dl, y que resulta clro que las secuencias de los mismos son diferentes, como se puede apreciar al cqmparar las secuencias de Dl con las secuencias reclamadas.

V continia afirmando que "El quo las dos solicitudes se r&acionen con ureasas do nihgOn modo implica quo ambas solicitudes sean iguales o se relacionen con las msmas secuencias genØticas. Es mÆsclaro que las ureasas do Dl no son iguales a las ureasas do la presente solicitud, aUn si se trata de ureasas. As! mismo, la ailiterioriciad Dl no enseæa nisugiere como transformar una ureasa en un agente aititumoraI focalizado y diseflacio especificamente para actuar a nivel do cØlulas
do cØncer".

LO recurrente argumenta que afirmar que "tanto ía solicitud como ía anterioridad trtan el mismo tema", implica un desconocimiento de la materia objeto de la pesente solicitud y del hecho que mientras en la anterionidad Dl la ureasa es adicionada para que actUe como antigeno capaz de inducir la producción do anticuerpos contra H. pylon, en la solicitud denegada la ureasa actóa como agente aiticancerIgeno el cual se conjuga con un anticuerpo antitumoral, no anti H. P’lori, para formar unas proteinas de fusion cuyo direccionamiento hacia las cIulas cancerosas es mejorado.

FnaImente, la apoderada alega que la novedad y el nivel inventivo de la presente s,licitud han sido reconocidos en diferentes palses como Estados Unidos, Mexico, China y Australia.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Avenida Carrara 50 No. 27-55 Interior 2
Pgina 2 de 6 Conmutador: 5860234
Fax: 382 26 95, Lines 9800-910 165
Web: www.sic.aov.co e-mail: infosic.pov.co Bogota D.C. - Colombia

IndustriayComercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

io

S

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V CQMERCIO

RESOLUC1ON

Por la cual se resuelve un recurso de reposiciOn

Rid. PCT/ 05-003465

RCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a lizar el recurso de reposiaión interpuesto en los siguientes tØrminos:

Eip relación con el argumento segün el cual liflQ se ha entendido que la c4mposici6n reivindicada comprende no solo ureasa, como reporta Dl, sino ademÆs comprende una mitad de direccionamiento sefeccionada entre an anticuerpo de antlgeno antitumoral, anti-hCG y an ilgando", este Despacho cnsidera que le asiste razón a la recurrente en cuanto al anâlisis de novedad, ya que al realizar la comparaciOn de las caracteristicas esenciales de Ia presente sIicitud frente a la anterioridad Dl se evidencia que las composiciones rclamadas son nuevas asi:

Caracteristicas esenciales Dl Un composiciOn farmacØutica para entrega
dirigida Composiclon que tiene una actividaci
dirigida inmunogØnica
Enzima ureasa
Enzima ureasa

*Una mitad de direccionamiento conjugada a Is
enzima ureasa:
-Anticuerpo:
-Antigerio antitumoral Contiene fragmentos de ariticuerpos
-Anti-hCG con epitope a Helicobacter
*Ligando: union especIfica a (a superficie de las
cØlulas receptoras del cancer

Or’h.r

1
nfin nrrtdnrs fmctitiens I IJi cuj.ji II II -..’..

be acuerdo COfl lo anterior, la novedad no se ye afectada por el documento del stado de la tØcnica, en razón a que no anticipa los elementos caracteristicos de 10 invenciôn reclamada.

Pe otra parte, la recurrente seæalaque "Si bien es cierto que la antorioridad Dl reporta aria composiciOn quo comprende una ureasa obtenida a partir do Irlelycobacter pylori y una proteina do choque t4rmico (Hsp) o chaperonina do a-IeIycobacter pyloti y enseæa quo dicha ureasa es inmunogØnica" Al respecto, sta Oficina manifiesta que, tal como 10 afirma la apoderada, la anterioridad Dl no menciona que exista una mitad de direccionamiento seleccionada entre un 3nticuerpo de antigeno antitumoral, anti-hCG y un ligando.

especto a que no se puede considerar "quo una protelna do choquo tØrmico (Hsp) o chaperonina obtenida a partir do Helicobacter pylgfi puede son igual o imllar a an anticuorpo do antigono antitumoral... ", este Despacho admite que to afirmado por la apoderada es cierto, pues no se puede considerar que una haperonina obtenida a partir de Helicobacter pylori puede ser igual o similar a un

3 do 6

Sede Centre: Carrara 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Avenida Carrara 50 No. 27-55 Interior 2 Conmutador 5860234
Fax: 382 26 95. Linea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: infosic.pov.co Bogota D.C. - Colombia

.1

Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

REPUBLICA DE COLOMBIA . SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

RESOLUCIôN

PQr la cual so resuo!ve un rocurso do reposiciôn

Rd. PCT/ 05-003465

anticuerpo de antigeno antitumoral, ni un anticuerpo anti gonadotropina coriônica humana (anti-HCG), a un ligando que reacciona con un receptor de superficie de la c6lula tumoral.

La recurrente indica que (a anterioridad Dl "so limita a divulgar una composiciOn qte induce la producciOn de anticuerpos y par tanto, brinda proteccióri a/ paciente coitra infecciones do Helicobacter pylon". Al respecto, se indica que el fufldamento utilizado en la producciôn de anticuerpos por media de la composiciOn do (a solicitud, el cual comprende utilizar una enzima como (a ureasa, una mitad dO direccionamiento conjugada con un anticuerpo y un ligando, es el mismo que prviamente se divulgó en (a anterioridad Dl. Sin embargo, la diferencia radica en el tipo de anticuerpo especIfico utitizado, el cual puede ser el de Helicobacter pjon o el de anticancer segin sea la aplicaciôn de acuerdo con el blanco que se qiiiere atacar. Asimismo, se aclara que el objeto de la solicitud denegada es (a composicion y sus caracteristicas tØcnicas esenciales y no su producciOn.

Er relaciOn con el argumento segUn el cual "nada en e! documento Dl enseæaa sigiere Ia conjugaciOn do ureasa a una entidad qulmica y macho menos a efltidados quo eligen el blanco con el fin do mejorar Ia liberación de ureasa on. cluIas cancerosas", este Despacho sostiene que el documento Dl, Si enseæa que la enzima puede estar unida a fragmentos con epItopes, lo cual hace mÆs epecIficä (a acckn de (a composiciOn sobre (a actividad ureasa (Fl. 335, columna 8, 1 ültimo pàrrafo, FL 336, columna 9, primer pÆrrafo). No obstante, se aclara que ete documento no enseæaactividad sobre cØlutas cancerosas.

Lo apoderada alega quo el anticuerpo obtenido contra (a ureasa de H. pylon, no giarda ninguna semejanza con los anticuerpos que se conjugan con la ureasa de la 1 solicitud denegada. Al respecto, se acepta que le asiste razón a (a recurrente, pqesto que el objeto reivindicado en la presente solicitud difiere de lo reclamado la anterioridad Dl. Cabe anotar, que en (a reMndicaciOn 3, la solicitante se reiere a la ureasa coma la obtenida de bacterias, y et Heilcobacter es una bcteria, to cual muestra a la persona norma(mente versada en (a material que (a urasa al provenir de una bacteria se puede emplear en composiciones ini1unog6nicas que contengan otro tipo de anticuerpos, como por ejemplo, los del cancer. La ureasa de frijol, es la quo se emplea en la mejor forma do realizar (a invenciôn en estudio.

Rspecto a que la finalidad de las composiciones de (a presente solicitud es diferente del objetivo perseguido mediante (a anterioridad Dl, y que resulta c(aro
qÜe las secuencias de las mismas son diferentes, como se puede apreciar al cQmparar las secuencias de Dl con las secuencias reclamadas, esta Oficina mnifiesta quo, tal como Jo argumenta (a recurrente las secuencias de la presente scMicitud son diferentes a las de la anterioridad Dl. No obstante, en la

PÆina4de6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Avenida Coffers 50 No. 27-55 Interior 2 Conmutador: 5880234
Fax: 38226 95. Linea 9800-910 165
Web: www.slc.gov.co e-mail: nfosjç,pov.co Bogota D.C. - Colombia

\. I

Industria yComercio
Ü IjfENDENCIA

REPCJBLJCA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDLJSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIQN
Por ía cual se resuelve an recursc’ de roposiciOn

RacJ. PCT/ 05-003465

reh4ndicaci6n 3 la solicitante se refiere a la ureasa de una bacteria, y la ureasa del dodumento Dl pertenece a este grupo, lo que permite concluir que no hay una difrencia entre la ureasa de descrita en (a anterioridad Dl y la aqul reivindicada.

En cuanto a que al establecerse por la Oficina que "tanto ía soicitud como la anterior/dad tratan ci mismQ tema" implica un desconocimiento de la materia objto de la presente solicitud, cabe anotar que, aunque la formaciOn de proteInas de fusion ya se daba a conocer en la anterioridad Dl, la presente solicitud se refire a la formaciOn de proteinas de fusion diferentes, de forma tat que el . dirccionamiento hacia el cancer sea mejorado.

Cofbsidera la recurrente que "(..) la composiciOn farmacØutica que aqul so reMndica es nueva y no se puede derivar do manera obvia do las enseæanzas do 01, cuya On/ca enseæanza Os una composiciOn quo comprende ureasa pare inotucir anticuerpos antiureasa que protegen a quien Ia consume contra la infcciOngroducid&Dor HeIicobac.CpyIorf’ Sobre el particular se aclara que, tal como lo manifiesta la recurrente las composiciones son nuevas frente a la anterioridad 01, y existe (a posibilidad de que algunas composiciones reivindicadas sean inventivas frente al documento DI, razôn por la cual resulta procedente un nuevo examen del objeto reivindicado.

FinImente, si bien es cierto que los requisitos do patentabilidad pueden ser sirrilares de un pals a otro, tambiØn lo es que la normatividad que regula la maeria puede variar entre ellos. Se reitera, cada oficina es autOnoma para decidir sobre la patentabilidad de una creaciOn, teniendo en cuenta el examen de patentabilidad por ella realizado, sin olvidar la normatividad vigente aplicable at ca$o.

En ii ese orden do ideas, teniendo en cuenta las consideraciones antes expuestas, se encuentra que es procedente revocar la ResoluciOn cuestionada y disponer la coritinuaciOn del trÆmite,especIficamente para que se practique nuevo examen de paentabiIidad.

Coh fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

AFTiCULO PRIMERO: REVOCAR la decisiOn contenida en la ResoluciOn N° 4875 del 15 de septiembre de 2010, y disponer la continuación del trÆmite; en cothsecuencia, se envia el expediente a la DirecciOn de Nuevas Creaciones con el
fin ae practicar nuevo examen de patentabilidad

Sede Centro: Carrara 13 No, 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10

Sede CAN: Avenida Carrera 50 No. 27-55 Interior 2 Pàgtna 5 de 6 Conmutador: 5880234
Fax: 382 26 95. Linea 9800-910 165
Web: www.sic.aov.co e-mail: infojsjcpv.co
BoyotÆD.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERI_NT ENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rd. PCT/ 05-003465

ARTiCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente reoluciôn a la doctora Dilia Rodriguez D’ AlemÆn,en su calidad de apoderada de la Sociedad Helix Biopharma Corp., o a quien haga sus veces, entregªndole copia del la misma y advirtiØndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFiQUESE V CcJMPLASE Dada en Bogota, D. C., a los

ELSUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA

Dootora
DILA RODRIGUEZ DALEMAN

Carera 11 N° 86-53, Piso 6.
BogptÆ D. C.

20$66

PÆgin6de6

Y COMERCIO,

JOSÉ LAE RESTREPO

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Avenida Carrera 50 No. 27-55 Interior 2
Conmutador: 5880234
Fax: 382 26 95. Linea 9800-910 165

Web: www.sic.govco e-mail: infosic.pov.co
Bogota D.C. - Colombia

S

389
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

L1A RODRIGUEZ DALEMAN

UNTÔ Radicaciôn
TrØmite
Evento
Actuación
Oficlo
Folios

Patente de lnvenci6n

05-3465
11
379

519 t
107241

Patente de Modelo de Utilidad

Via Nacional U

Via PCT (Faso Nacional) Capitulo I 0

No. Solicitud Intemacional PCT/CA2003/001 061
Fecha de PresentaciOn Intemacional lwJurio/2003

Capituloll

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Articulo 45 de la Decision 486 de la ComisiOn de is Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos ostudlados

DescnpciOn: Folios 5 a 165 18/Enero/2005
Reivindlcaciones: Folios 175 a 180 18/Enero/2005
Folios 248 a 253 18/Enero/2005
Folio 367 23/Diciernbre/2008
Dibujos: Folios182 a 186 18/Enero/2005
Listado de Secuencias: Folios 166 a 174 18/Enero/2005
Respuesta del solicitante: Folios 349 a 353 23/13iciern.breI2008
Recurso do reposiciOn: Folios 312 a 376 29/SeptiIrnbref2010
Prioridad: US 60 345 278 15/Marzo/2001

2. AnØlilIsde Is Prioridad

Se acepte Is reuvindicaciOn de Pnondad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazoestablecido (Art. 9 D 486), su contenido tØcnico corresponds con el do la prioridad relvindicada.

Expedieflto 05-3465 ler Art 45

390

Modificaciones aceptadas

acepta el nuevo capitulo reivindicatorio (Folio 357) porque no se ampila el objeto
la solicitud

Objeto de Is invención

Itulo de la solicitud: "Composiciones de ureasa para inhibir el crecimiento del cancer n cØlulas" (modificado en el folio 350).

problema planteado en esta solicitud consiste en ía necesidad de composiciones ara el tratamiento del cancer.

resolver este problema tØcnico la solicitud en estudlo proporciona una posición farmacØutica para inhibir el crecimiento de cØlulas cancerosas que prende una enzima ureasa y una mitad de direccionamiento conjugada a la
ma ureasa.

I objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de atentes (CIP): A61 K 38/50

E

De la Solicitud de Patente

ivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

i Reivindicaciones 1, 3 y 4 no son concisas porque utilizan las expresiones "una izima ureasa", ’un anticuerpo de antigeno antitumoral", "un anticuerpo anti-hCG", n uganda capaz de unirse especIficamente a la superficie de las cØlulas receptoras ,I cancer", "un compuesto antitumoral dØbitmente bØsico cuya efectividad es ducida por un gradiente de pH intracelular mayor/extracelular menor en un tumor lido", "una ureasa de planta o bacteriana", "un agente antitumoral rapØuticamente activo", "un agente formador de imÆgenes", Ia cual dificulta terminar la extension del objeto que se busca proteger.

Se recuerda al solicitante que una proteina o enzima se caracteriza por su secuencia de aminoâcidos y en el caso de un anticuerpo, por la secuencia de sus cadenas pesada y ligera, secuencias de sus CDR, etc.

La reivindicaciOn 1 no es clara cuando se utiliza ía expresión "una mitad de direccionamiento conjugada a la enzima ureasa", porque no se especifica el tipo de conjugación entre los polipØptidos.

Las expresiones "un ligando capaz de unirse especificamente a la superficie de las cØlulas receptoras del cancer" y "un compuesto antitumoral dØbilmente bÆsicocuya efectividad es reducida por un gradiente de pH intracelular mayor/extracelular menor en un tumor sOlido", corresponden a resultados a alcanzar y no definen al compuesto, puesto que la reivindicaciôn incluirIa no solo la soluciOn propuesta par el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que Ileguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las caracteristicas esenciales, estructurales a funcionales, que contribuyen a la obtenciOn de ese efecto.

La reivindicaciOn 5 no es concisa porque reclama combinaciones con multiples compuestos antitumorales, 10 cual dificulta determinar la extensiOn del objeto que se

Expediente 05-3465 ler Art 45

11

391

usca proteger. AdemÆs en la descripción no se evidencia un efecto tØcnico enerado por la combinaciôn reclamada en la presente solicitud tal como sinergia, isminuciôn de dosis, disminuciOn de efectos secundarios, etc. Por lo tanto se ugiere al solicitante elimiriar esta reivindicaciOn del alcance del pliego reMndicatorio orque no encuentra soporte en la descripción.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

Determinación del Estado de la TØcnica

El Estado de Ia TØcnica se determinO con base en (a fecha de presentaciOn de (a solicitud de prioridad: Julio 18 de 2002 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item Documento Titulo Fecha de Publlcaclôn

Dl US5573934 biological materials

Gels for encapsulation of 12/Noviembre/1 996

t Monoclonal Antibody L53 which
D2 US5411884 I recognizes a human tumor- 2/Mayo/1995
I associated antioen

Dl httrx//worldwide.espacenet.com/DublicationDetails/biblio?OB=EPODQC&ll=Q&ND=3&adiacent=true &locale=en EP&FTD&date 1996111 2&CC=US&NR=5573934A&KC=A divulga composiciones de enzimas, como la ureasa, que convierte Cirea en amoniaco y cuya inmunogenicidad previene su uso en quimioterapia (columna 16, lmneas 9-15).

D2http://worldwide.espacenet.com/DublicationDetails/bibHo?DB=EPODOC&ll=O&ND=3&adiacent=true &locale=en EP&FT=D&date=1 995O5O2&CCUS&NR=541 I 884A&KC=A divulga el anticuerpo monoclonal L53 que especificamente reconoce cØlulas de carcinoma humano (abstract) y que puede ser conjugado como agente de direccionamiento de agentes con actividad antitumoral, incluyendo enzimas (columna 1, lIneas 28-34).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 0486)

La reivindicaciOn 1 consiste en una composiciOn farmacØutica para entrega dirigida de una enzima ureasa a cØlulas de cancer en un sujeto, la cual comprende:
a. una enzima ureasa;
b. una mitad de direccionamiento conjugada a la enzima ureasa y seleccionada del grupo que consiste de un anticuerpo de antigeno antitumoral, un anticuerpo anti-hCG, y un Jigando capaz de unirse especificamente a la superficie de las cØlulas receptoras del cancer;
un portador farmacØutico; y
opcionalmente, un compuesto antitumoral dØbilmente bÆsico cuyaefectividad es reducida por un gradiente de pH intracelular mayor/extrace(u(ar menor en un tumor sOlido.

Comparacion de las caracteristicas tØcnioas esenciales, con las del Estado de la TØcnica:

Caracteristicas esenciales Dl I D2
una composiciOn farmacŁutica Una composiciôn farmacØutica No se menciona
para entrega dirigida de una que comprende la enzima
enzima ureasa a cØlulas de ureasa
cØncer en un suieto. la cual

Expediente 05-3465 ler Art 45

392

omprendØ: (columns 16, IIfleas 9-15)
i. una enzima Ureasa;

una mitad de No se menclona El anticuerpo L53 conjugado a
direccionamiento una enzima con actividad
conjugada a la enzima antitumoral
ureasa seleccionada del

grupo que consiste de un (columna 1, llneas 28-34)
anticuerpo de antigeno
antitumoral, un anticuerpo
anti-hCG, un ligando
capaz de unirse
especificamente a la
superficie de las cOlulas
receptoras del cancer;

c. un portador farmaceutico; un portador farmacØutico Un portador farmacØutico

(columna 16, Ilneas 9-15) (columna 10, llneas 39-44)

d. opcionalmente, un No se menclona
compuesto antitumoral
dØbilmente bØsico cuya
efectividad es reducida por
un gradiente de pH
intracelular
mayor/oxtracelular menor
en un tumor sôlido.

Los documentos Dl y D2 se consideran el estado de Is tØcnica cercano a Is invención definida en Is reivindicaciôn I porque:

Dl divulga composiciones de enzimas, como la ureasa, que convierte Urea en
amoniaco y cuya inmunogenicidad previene su usa en quimioterapia (columna 16,
lineas 9-15).

La diferencia entre Is invención, definida en Is reivindicación I y la composición de
Dl consiste en que Is ureasa no se encuentra conjugada a una mitad de direccionamiento.

S D2 divulga el anticuerpo monoclonal L53 que especificamente reconoce cØlulas de
carcinoma humano (abstract) y que puede ser conjugado como agente de direccionamiento de agentes con actividad antitumoral, incluyendo enzimas (columna
1, lIneas 28-34).

La diferencia entre Is invención, definida en Is reivindicaciôn I y la composiciôn de
02 consiste en que no se menciona Is enzima ureasa.

El efecto que Iogra el incluir Is conjugaciOn de Is enzima ureasa y una mitad de direccionamiento es orientar Is enzima ureasa para su liberaciôn en cØlulas cancerigenas.

Por Ia tanto, el Problema TØcnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular ad: "cômo modificar la composición de Dl para obtener una composicion de ureasa conjugada con una mitad de direccionamiento que libere Is ureasa cØlulas cancerigenas".

Expedienle 05-3465 ler Art 45

393

Sin embargo, Is utiUzaciôn de anticuerpos que especIficamente reconocen cØlulas cancerigenas y que se pueden utilizar como agentes de direccionamiento para el tratamiento del cancer ya estÆ divulgada en el documento D2 que se refiere al anticuerpo monoclonal L53 que especificamente reconoce cØlulas de carcinoma humano (abstract) y que puede ser conjugado como agente de direccionamiento de agentes con actividad antitumoral, incluyendo enzimas (columna 1, Uneas 28-34).

En consecuencia, Is persona del oficio normalmente versada en Is materia, conjugaria el anticuerpo que reconoce cØlulas cancerIgenas de D2 con Is enzima ureasa de Is composiciôn de DI para direccionar Is enzima que convierte urea en amonlaco (compuesto Ilgeramente bÆsico), para Ilegar al objeto de Is presente solicitud. La persona del oficio medianamente versada en Is materia se veria motivada a Ilevar a cabo esta conjugacion porque DI enseæa que Is inmunogenicidad de Is enzima previene su uso en quimioterapia y mÆs aun teniendo en cuenta que es bien conocido en el estado del arte que el pH extracelular de tumores sólidos es significativamente mÆsÆcidocomparado con tejido normal, y que un incremento del pH extracelular del tumor mejora Is quimioterapia1. Por lo cual se considers obvia.

De manera que Is solución propuesta por esta solicitud en Is reivindicaciôn 1 y sus
S dependientes 2 - 5, es obvia y no tiene Nivel

Conclusion

os requisitos de Patentabilidad de Is presente Solicitud estÆnafectados as!:

Item [_ Documento J_ Relvindicaclones afectadas Regulsito que afecta

Dl I US5573934 1 I - 5 Nivel Inventivo
D2 I US 41 1894 1 1-5 Nivel Inventivo

n cumplimiento del articulo 45 de Is DecisiOn 486 de Is Comisión de Is Comunidad
Mina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta (60) dIas
ontados a partir de Is fecha de notificaciOn de Is presente comunicaciôn. En caso
e no dar respuesta al presente requerimiento, 0 si a pesar de la respuesta
ubsistieran los impedimentos para Is concesión, se denegarÆ Is patente.

S Notifiquese el presente oficio conforme a to dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del

capitulo quinto del titulo primero de Is Circular Unica No. 10 de 2001.

OS’

LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones (C)

I anterior requerimiento fue notificado por fijación en lists, de fecha
Ltm’2

p01: Juan David Moncateano P.
por: Ana Delia PinzOn G.

N. Raghunand, etal. Enhancement of chemotherapy by manipulation oftumour pH. British Journal of Cancer, Vol. 80, 1999, pÆg. 1005-1011.

05-3465 ler Art 45

3c4

SUPERINTENDENCtA DE INDUSTRIAY COMERCIO

E1111HERM111111 I 1111111
No. 05-003465.. -00017-0000
Fecha: 2012-08-06 14:52:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tm. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII

Clarke, M Act. 523 RESPUESTA FolIos: 17
P-610 COLOMBIA

S!PERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUBVAS CREACIONFJS
E. S. D.

Re Expediente No. 05.003.465
olicitud de patente a nombre de HELIX BIPHARMA CORP.

Y, DILIA MARIA RODRIGUEZ D’ALEMAN, identificada como aparece a’ pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando coma apderada de la sociedad HELIX BIPHAR.MA CORP., solicitante de la paiente de la referenda, en respuesta at oficio No. 7241 notificado por fijación en lista el 9 de mayo de 2012, me permito manifestae

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artIculo 34 de la Decision 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cuaiquier mcmento del tthuite, presento junto con este memorial un nuevo capItulo reifrmndicatorio, ci cual consta de 5 reivindicaciones y reemplaza compietamente el caItulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no anipilan de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con ci Ænmo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto

2.1 Claridad de la Solicitud

El examinador indica que la reivindicación 1 no es clara debido a que se hace refterencia a la expresión "una mitad de direccionamiento conjugada a la enzima urasa", la cual se ha reemplazado con la expresión "tin grupo de cliteccionarniento conjugado a la enzirna ureasa" que corresponde a una traklucción fiel de la solicitud internacional.

El Exarninador argumenta que las reivindicaciones 1, 3 y 4 no son claras o coicisas ya que utilizan expresiones tales como "una enzima ureasa", "a$cuerpo antitumoral", "anticuerpo anti-hCG", "Un ligando capaz de unirse esjfecIficamente a la superficie de las cØlulas receptoras del cancer", "tin

Clarke, Modet & CO

2

COLOMBIA

compuesto antitumoral dØbilmente bÆsicocuya efectividad se reduce mediante un pdiente de pH intracelular mayor/exttacelular menor en tin tumor sólido", uia ureasa de planta o bacteriana", "tin agente antitumoral terapØuticamente activo", "tin agente formador de imÆgenes". El Examinador argumenta que estas e4resiones

son

muy amplias y no permiten al experto en la tØcnica determinar el
a1cince de Ia solicitud. El Examinador tambiØn argumenta que las frases "tin
Ligndo capaz de unirse especIficamente a la superficie de las cØlulas receptoras
de1 cancer", y "tin compuesto antitumoral dØbilmente bÆsico cuyaefectividad se
reduce mediante tin gracliente de pH intracelular mayor/extracelular menor en tin
tu4or sólido", son resultados a alcanzar, que no son aceptables.

 Deesta manera, es deseo del solicitante poner de presente que no se encuentran de acuerdo con las opiniones del Seæor Examinador. El solicitante desea aalcarar
que la reivinclicación I es razonable y no es amplia ni va ma’s allâ del alcance de la diu1gación, ya que se considera que el Examinador parece no tenet tin enendimiento completo del principal concepto inventivo de la materia reirinc1icada. EspecIficamente, el descubrirniento del Solicitante no es que los
lig*ndos o anticuerpos particulares conjugados con ureasa son efectivos para inhibit el crecimiento de cØlulas cancerIgenas. MÆs bien, el descubriniiento del Soiicitantes es que la ureasa es efectiva para elevar el pH alrededor de un sitio de turior donde las cØlulas cancerigenas se dividen activamente y su ambiente es tI$camente Æcido. Cabe aclarar adicionalmente, que el Solicitante descubrió que la ireasa puede set dirigida a cØlulas cancerigenas para inhibit su crecimiento al haer el ambiente inhóspito. De nuevo, el concepto inventivo es que la ureasa podria set surninistrada especfficamente a cØlulas cancerIgenas, y cualquier grupo fuikicional dirigido puede ser ütil en suministrar la ureasa a tin sitio de tumor. Di7versos grupos funcionales dirigidos (tales como anticuerpos anti-hCG, anicuerpos de antigeno antituxnorales, y ligandos capaces de unirse esecIficamente a receptores de superficie de cØlulas cancerIgenas) se describen chramente en la pÆgina7, ilnea 29 pasando a la, pÆgina8, Iinea 2 y a la sección 132, quinicia en la pÆgina 25,linea 15 y que continua hasta la pÆgina29, Ilnea 4. El decubrimiento del Solicitante, en cuanto a que se puede suministrar la ureasa a un sitio de tumor para hacer el ambiente que rodea a las cØlulas cancerIgenas inlióspito no tiene precedentes.

P9steriormente a este concepto inventivo aparece la noción de que el gtupo fuicional dirigido conjugado con ureasa tambiØn puede actuar en conjunto con oi–os agentes antitumorales conocidos cuya eficacia se ye mejorada mediante un aunento en ci pH del ambiente extracelular. Al suministrar directamente ureasa al itio de acción de dichos agentes antitumoraics, la ureasa incrementa ci pH y per lo tanto la actividad del fÆrmaco dØbilmente bÆsico. Es de sumaimportance

Clarke, Modct & CO
COLOMBIA

el Examinador note que los agentes antitumorales se descnben de manera clara a lo largo de la presente invención, ya que dichos agentes se describen a travØs de la solicitud en por lo menos por ejemplo en la pgina 58, lineas 1-17 de la descripción como "fÆrmacos que tienen una o mâs aminas que se pueden prptonar". TambiØn se indica en la pÆgina 4, lineas 6-27; pÆgina 5, lineas 21-25; pÆina28, lInea 19 a pÆgina29, lInea 4; pÆgina37, linea 10 a pâgina 38, lInea 25;
pÆina 40,lineas 12-18 y toda la sección W, titulada "MØtodo de Potenciación de
up FÆrmaco Antitumoral" que inicia en la pÆgina 60 de la solicitud como se
prsentó originairnente en fase internacional. Deseamos ilamar la atención del Eaminador en cuanto a que la solicitud describe limitaciones de quimioterapia,
en las cuales el tumor objetivo Se puede volver cada vez ma’s resisterite a! efecto

O d algunos compuestos antitumorales. Pot ejemplo, ciertos compuestos

aititumora1es dØbilmente bÆsicos (que tienen una o ma’s aminas que se pueden
piotonar), dependen de un gradiente de p1-1 a travØs de la membrana celular para
la absorción del fÆrmaco. Cuando el pH extracelular cae con respecto al pH i$racelular, como lo hace en los tumores sólidos, el pH externo inferior fahrorecerÆ la forma protonada, cargada del compuesto, y esto inhibirÆ la
a1sordón del fÆrmco en las cØlulas. Los compuestos antitumorales dØbilmente bsicos cuya actividad puede set afectada de forma adversa por un pH etrace1ular inferior inciuyen doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona, epirubicina, initomicina, bleomicina, alcaloides ymca tales como vinbiastina y vincristina, agentes de alquilación tales como ciclofosfamida y clorhidrato de niecloretamina, y derivados de purina y pirimidina antitumorales. La descripción la solicitud enseæa que la ureasa o una composición que contiene ureasa se p.iede administrar y dirigir a un tumor, de tal manera que la ureasa sea efectiva pra elevar ci pH extracelular del fluido de tumor por lo menos 0.1 unidad de piE-I, por ejemplo, 0.1 a 0.5 unidades de pH o ma’s, y en algunos casos, a pot lo nhlenos pH 7.0, 7.2, o ma’s, minimizando pot consiguiente los efectos adversos del bijo pT-1 extracelular en estos agentes. Finalinente, hacemos Ønfasis en cuanto a que los agentes de formación de imagen se describen en detalle por lo menos en pÆgina40, linea 28 a pâgina 43, linea 4.

[)e esta manera, solicitamos amablemente se tenga en cuenta que limitar al olicitante a una clase particular del grupo funcional dirigido, a un compuesto apiineoplÆsico dØbilmente bÆsico particular, o a agentes de formación de i4nÆgenes particulates seM’ lirnitar de forma indebida ci concepto a una o pocas ra1izaciones, lo que permite a los seguidores y a la competencia bacer fÆcilmente y de forma injusta pequeflas y obvias modificaciones at descubrimiento del olicitante con el fin de diseæar cerca del concepto inventivo total. Se debe ennitir que el Solicitante cubran todas las modificaciones estrechamente

01

S

Clarke, Modet & C°
COLOMBIA

El

relcionadas equivalentes a aquellas que se ban descrito adecuadamente en la decripción.

No obstante, con el fin de avanzar en ci proceso de hi presente solicitud, la rei’vindicación 1 se ha modificado para especificar una enzima ureasa fuiiciona1mente activa, que tiene por lo menos aproximadamente 80% de idniidad de secuencia de aminoÆcidos al SEQ ID NO: 7, o una variante o framento del mismo. TanibiØn para claædad, los Solicitantes han modificado hi reilvindicación 1 para reemplazar hi barra inclinada (/) con una coma. Los Solicitantes consideran respetuosamente que ci experto en la tØcnica deberIa e4ender un gradiente de pH, especialmentc en vista de la descripción en hi pÆina 56de dicho gradicnte que mfluencia ciertas eficacias de los compuestos.

consiguiente, se considera que con his modificaciones efectuadas y con las aciones anteriores, se deben tener por superadas his objeciones formuladas base al no cumplimiento de las disposiciones del artIculo 30.

3. Novedad y Nivel Inventivo

cialmente, con respecto a la objeción hecha en cuanto a la aparente falta de el inventivo, deseamos poner de presente que el Solicitante difiere de la nión del Examinador en cuanto a que las anterioridades Dl y D2 porcionan la información nccesaria para que una persona versada en hi teria obtenga de manera obvia la presente invención.

Ls referencias citadas fallan incluso en concebir hi ureasa dirigida a un sitio de tumor con ci propósito de inhibir ci crecimiento de cØlulas cancerIgenas. Dl se diige a geles para encapsulación y suministro de matenales biológicos; la ureasa esl solo una de una amplia variedad de agentes biológicos descritos como atapados dentro de estos geles. La ureasa en hi referencia Dl no se conjuga con ur grupo funcional objetivado, ni se dirge a cØluias cancerIgenas en absoluto. Un e$perto en la tØcnica no habrIa concluido a partir de Dl que hi ureasa serla un cnthdato favorable para suministro dirigido a cØlulas cancerIgenas, y no se muestra ni propone un mecanismo que lo podrIa ilevar a concluir que la ureasa p9drIa mostrar aiguna muerte selectiva significativa de cØlulas cancerIgenas. La rferencia D2 no dice absolutamente nada con respecto a una enzima ureasa, niucho menos su suministro dirigido a cØlulas cancerIgenas para incrementar ci pI-I e inhibit el crecimiento de cØlulas cancerIgenas. AsI, no solo Dl y D2 fallan etk enseæar todos los elementos de las Reivindicaciones, tambiØn fallan en popordonar alguna motivación para combinarlos. El experto en la tØcnica no

k

Clarke, Modet & CO
COLOMBIA

halrIa ilegado, como asunto de rutina, a combinar las referencias mencionadas y ta–npoco babrIa ilegado, con alguna expectativa de Øxito, a la invención re!vindicada de los solicitantes.

De esta manera, el Solicitante respetuosamente pone de presente que al patecer ci Eaminador estÆ utiliando el reconocimiento de retrospectiva para reconstruir
ia,s reivindicaciones de La presente invención. Es importante tenet en cuenta que
1 no muestra ni sugiere ci uso de ureasa como un agente antitumoral realizable,
es decir, uno que podrIa matar o inhibit las cØlulas que se clividen rÆpidamente.
02 describe anticuerpos como grupos funcionales clirigidos, Pero en ninguna
prte se describe o sugiere ureasa, ni tampoco existe ninguna enseæanza o
. sigerencia del suministro dirigido dc una enzima ureasa a un tumor al conjugar ureasa a un grupo fimcional dirigido. Solas o en cotnbinación, las referencias
fallan en proporcionar una ruta clara y directa que Jieve al experto en la tØcnica a
presente invención. Las Reivinclicaciones se encuentran completamente
spportadas, y son novedosas e inventivas en vista de las refetencias citadas.

Finalmente, deseaxnos se tenga en cuenta que la materia objeto de protección
4ene propiedades tanto inesperadas como ventajosas, que no hubieran resultado bvias en el momento de la presentación de la solicitud. De esta manera, se Adjunta a este memorial la evidencia experimental que muestra las ventajas de 4irigir/localizar una enzima ureasa para mejorar la efectividad de la composición n el tratamiento del cancer y en la minimización de la citotoxicidad generaiizada. il documento adjunto ilustra la union especIfica a tejido y el objetivo preferencial 1e un conjugado de ureasa anticuerpo cuando se compara con solo ureasa (vØase pÆginas 6, 7 y 2 y 3, respectivamente), y proporciona expetimentos que 1emuestran que, luego de la inyección en la vena de la cola en ratones, ci conjugado de ureasa-anticuerpo se ubica y acuniula en un sitio de tumor (vØase [paginas 4.y 5) e inhibe ci crecimiento de tumor (vØase pagina 5 y 6).

Asi las cosas, consideramos que la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes tienen un nivel inventivo sobre Dl, D2 y la combinación de Dl y
D2.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los arguinentos presentados, se concluye que las enseflanzas de las anterioridades citadas por su Despacho no ilevan a un tØcnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revela o enseæa las caracteristicas tØcnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acâ es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para ci estudio dc nivel inventivo ci Examinador no puede adoptar la posiciOn de un inventor y que

40

Clarke, Modct & CO

6

COLOMBIA

no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que
lente revelen ci o los documentos mÆs cercanos del estado del arte.

Hbiendo atendido cabalmente las objedones presentadas pot ese despacho, at4ntamente solicitamos se conceda ci privilegio de patente de invención a la soiicjtud en estudio o si ci examinador consideta que subsisten razones para oljetar la presente mvención rogamos expedir otro examen de fondo con los deidos inotivos y razones que sustenten su objeción con ci fin de que nuestro mmdante tenga Ia posibi]idad de exponer sus argumentos con base en Ia inerpretación de los articulos 45 de la Decision 486 -ci cual otorga la facultad al eximinador para emitir los exÆmenesde fondo-, 35y 59 del Código Contencioso A4lministrativo que seflala que: "habiØndose dado oportunid1ad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tonara’ la decision que sera motivada al menos en forma sumaria si afecta a prticu1ares" y d() debera’ proferirse la decision definitiva. Esta se motivara’ en su aspectos de hecho y de derecho, y en los de Conveniencia si es ci caso repectivamente (El subrayado es nuestro).

T

consecuencia, solicitamos a ese despacho promniciarse en relación con todos argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al ciplo del debido proceso consagrado en ci artIculo 29 de la Constitución

Supetintendente,

:c1w7

/21

IA RODRIGU DALEV(AN
. 41.654.882 de3tÆ-.--
20824 del C.S

I4

1 L
LP610 :...
R s modiftcas
Acrosto 3, 2012

REXVX1DIcCXOtES

1 composición farmacØutica para inhibir el crecimiento
d cØluaS de cancer en un sujeto, la cua]. comprende
a na enzima ureasa acti.va funcionalmente como se
1... dica en la SEQ ID No. 7 o una variante o fragmento dc la

msma;;

b un grupo de direccionanu.ento conjugado a la enzima
u easa y seleccionada del grupo que consiste de un anticuero
d antigeno antitumoral, un ariticuerpo anti-HCG, y un ligando
L.. d.1 receptor de superficie de la cØlula de cÆner S leccioæ.ado del grupoque consi5te de lipoproteinas.de.
 d naidad..,,, transferrina e_ inulina, enzimas. fibronoliticas,
a ti-HER2, plaquetas que ’se unen a pröteinas tal como
a ex3.nas, citocinas, i.nterleucinas, interferon,
e itxopoyetina, granulocito/factor de estiinulación de colonia
de macrôfago (GM-CSF) y factor de necrosis tumoral (TNF) y, un portador farmacØutico, y
opcionalznente, un conipuesto antitunioral d6b1mente
b sico y se selecciona del grupo que consiste de doxorubicin, d unorubicin, mitoxantrone, epirubicin, mitomicin, bleomicin,
a caloides ymca tales como viriblastine y vincristmne,
a entes aiqumlantes tales coma ciclofosfamida y mecloretammnia purmna antmneoplÆsmca y derivadors de pirimidina

2 La composición de la reivmnclmcacmón 1, la cual comprende
u a proteina de fusmón de la mitad de direccionamiento y la
e zima uresa..

3 La composmción de la reivindicacmón 1, en doide da.cha
u easa 4s, Una ueaSa dØ.p1ant:a O bacteriana..

4 La. aonposición de la reivindicación 1, la cual adeniÆs
omprende:un agente seleccionado del grupo que cons3te de urea, ü.:.agente antitumoralterapØuticamente activo; y un
gente.formador: de imÆgenes seleccionado. del. grupo que
onsiste de metales, msótopos radiactivos y agentes radio-

2....
P610 -.

R s modjficai
A osto 3, -ZOJ? . ..

o acos.(ta. como compuestos (jue contienen galio, tecnecio,
i dio, Øtroncio, yodo, baro, bromo y fosforo), agentes
r diolucentes, agentes de contraste, tintas fluorescentes,
c omóf.oros,.. quelatos de 1antÆt1dos a base de luminicentes de
c clenyenzimas.

5 La cornposición de la reivindicación 1, en donde el C mpuest* arititurnoral opcional e8tÆ presente.

S

7 - un candidato
arcincsa de pulmôn

qo7

terapUtico novedoso especifico paxa

1(8B U

Se ha observado que los tumores sólidos humanos producen un
m–cr ambiente local Æcido. Este fenómeno puede impactar la
efic cia de ciertos quimioterapØuticos al alterar su coeficiente
de reparto eritre los compartimientos extracelulares e. intr celulares debido a alteraciones de carga. Esta condición
meta ólica tambiØn puede inducir metastasis y conferir una
vent ja de crecimiento para ciertos cÆnceres. Se ha desarrollado un terap6utico para el cancer inmunoconjugado para explotar el
ambi nte extracelular Æcido del tumor. La molØcula, L-D0S47, Se
compone de un ünico anticuerpo de dominio especifico a aden carcinoma de pulmón y una enzima ureasa. El anticuerpo sirve como un agente.dirigible para suministrar la enzima a los sitios
afe tados mientras que la enzima ureasa convierte la urea, un.
meta olito abundante, en amoniaco y genera un incremento en el pH
local. El efecto combinado de la toxicidad del amoniaco y el inc emento del pH es citotóxico para las cØlulas neoplÆsicas en cultivo y en modelos de xenoinjerto. El L-D0S47 se une
esp cificamente al adenocarcinoma de pulmón humano como se
mue tra por el teflido especifico de tejido. TarnbiØn se observa
que se une a la metastasis de ganglios linfÆticos. Los estudios
de formacift de imÆgenes que utilizan xenoinjertos A549 y L-D0S47.
eti uetado suministrado por via intravenosa muestran que la
mol cula de fÆrmaco se acumula y persiste de forma preferente en el Sitio del tumor durante mÆs de 72 horas, consistente con un anticuerpo de union fuerte. Los experimentos in vitro muestran que el L-D0S47 potencia la citotoxicidad de un nimero de
gui ioterapØuticos. En algunos casos, menos de una dØcirna parte
de la dosis normal del fÆrmaco se requiere para alcanzar el efecto citótOxico equivalente. En resumen, el L-D0347 es un mm no-conjugado novedoso que se dirige de forma preferencial a
los turnores de pulmOn y genera citoxicidad directamente a travØs
de u funi6n enzimÆtica o en combinación con quimioterapØuticos
dØb lmente4sicos por medio de un efecto de pH potenciado.

2

S

Mecnismo de Acción

El L-D0S47 es un conjugado de anticuerpo-enzirna. Se une especificamente a cØlulas neoplÆsicas de adenocarcinoma de pulmón. Las principales acciones citotóxicas del L-D0S47 son la elevación del pH de la solución y la producción de amoniaco al convertir urea. La siguiente es una descripción grfica del mecanismo de acción.

INN

%4

Efectos del L-DOS sobre cØlulas neoplÆsicas
Se cultivan cinco estirpes celulares (A549, H23, F1460, H647, y MDA-MB231) en placas de cultivo de 96 pozos para probar la especificidad de union del L-D0S47 (parte superior). El L-D0S47 se une especificamente y solo significativamente a cØlulas A549 una estirpe de adenocarcinoma de pulmón humano. El inmunoconjugado tambiØn genera amoniaco en la presencia de urea. Se confirma la especificidad de la uniOn mediante desplazamiento cometitivo con solo el anticuerpo en una forma dependiente de dosis (parte izquierda inferior). El L-D0S47 es capaz de matar cØlulas A549 en una forma dependiente de dosis (parte derecha inferior).

0

3 4)1

0
0

00 02 04 06 06 10
UimI

Antcuerpo (zgNnL)

A549 (L..D0S47)
- 0- A549 (ureasa)
- ii-- 1423 (L-00S47)
H23 (ureasa)
- - H460 (L-00S47)
- q- H460 (ureasa)
- ’-- 1-1647 (L-D0S47)
- 0- H647 (ureasa)
 - M023I (L-D0847)
M0231 (ureasa)

7 potencia quimiofÆrinacos - un candidato principal para la
a coinbinada
El lefecto citotóxico de los fÆrmacos dØbilmente bÆsicos se relciona directamerxte con el pH de la solución (panel superior). En 4n pH de tumor Æcido (<6.8), la efectividad de estos fÆrmacos se educe significativamente. El L-D0S47 puede elevar de forma draxrÆtica la efectividad de estos fÆrmacos (por ejemplo navlbina, paneles inferiores). Este efecto sinØrgico se relciona directamente con sus propiedades enzimÆticas para genrar amoniaco a partir de urea y elevar el pH de la solución.

Dependiendo de las dosificaciones y la urea disponible, se puede
obsrvar una mejora de 2 a 10 veces por efecto del fÆrmaco.

I

’p

4

1’

71

4

4015

74iJ7U1AU
PH

- On fÆrmas
- - Vlnblastlna
 *- toisnbona
Doxoniblclna

. guIadory5 vid.uma

- . $ ON do IIW IU Q 7. - do L4X)*41 y
2UMnId.L4)0$47y 5mM do was
I mM do ma

Kavel,lna Navulbksa

Fori ición do inagen do tumor con L-D0947
Se irueba la capacidad del L-D0S47 para dirigirse al tumor in vivo. Se i.nyecta L-D0S47 etiquetado con sonda fluorescente Cy5.5 en ratones irimunodeficientes que ilevan tumor xenoinjerto A549. Se iecolectari el tumor y los órganos principales para formación. de iaagen.: ’Se utilizan intensidades de sefial relativas para medir la biodistribuci6n, vida ütil y acumulación. Se presenta un dibujo rep.reserttativo de un ratón que tiene tumor 72 horas post inyeción"del, material etiquetado. Se muestra el resultado resi. nido que presenta la acumulaciOn. de seflal en el tumor (ex vivo) como.unä función del tiempo. El L-D0S47-Cy5.5 detectable cominza en 12 horas y persiste mÆs allÆ de 72 horas.

120

Tiempo posWnyección (how)

Estidios aniznales con L-D0S47
Xeiwunjerto A549
Se ha probado la capacidad del L-D0S47 para inhibir el creCimiento del tumor en ratones irimunodeficientes. Se inyectan ratnes sin pelo con cØlulas de adenocarcinoma de pulmón A549 y se dejan crecer las cØlulas hasta que la masa de tumor alcanza 100 a 200 rnm3 en volumen. Luego se inyecta L-D0S47 a travØs de la ven de la cola y se monitorea el crecimiento del tumor. La siguiente grÆfica demuestra la capacidad del L-D0S47 para reducir el crecimiento de tumor en este modelo. En este experimento particular, se inyecta L-D0S47 cada tercer dIa con un total de 5 inyecciones.

 i Vehiculo
Cisplatina
 . --L-00347 (35UIkg)
1-00847 (201)/kg)
 s-- 1-00847 (101)/kg)

0 5 10 15 20 Dias

’3

6 401

Tol ’rabilidad en Primates y Roedores
Se aa probado la seguridad del L-D0S47 (sin GLP) en roedores y
primat En-.un experiinento reciente, se exponen primates a L-;
DOS 7 repetidamente durante un curso de 4. semanas. Se prueban
tres dosis de L-D0S47 (es decir 10, 35 y 75 U/kg/dia). Se
enc entra que todas las dosis son seguras.

Pue to que las dosis requeridas demuestran que la eficacia del L-
DOS 7 en el modelo A549 estA bien dentro de las dosis de
tol rabilidad.. en primates, esto sugiere una ventana terapØuti.ca ü ti para el L-D0S47.

El -DOS47 se une eapecificamente a tejido de cancer de pulmón

Se realiza teido inmunhistoquimico para L-D0S47 en biopsias de tej.do humano. Se seleccionan un total de 449 muestras de tejido.. Todis las 5 de adenocarcinomas de pulmón y 1 de carcinoma de vej.ga qua ha hecho metastasis a los ganglios lin.fÆticos muestran un fuerte patron de teflido positivo (mÆs del 80% de las cØlulas se:iflen positivamente). TaxnbiØn Se observa dØbil tefiido positivo (meios del:,,5%, principalmente en el frente de invasiOn) en
ade iocarcindrna.de colon (14 de 24). sin embargo, ningün tejido
nor aal ernparejado por edad muestra ningün signo de teæido
positivo. Los datos se presentan como un ncimero de ocurrenciapor. el nxnero total de las muestras en cada grupo, donde n/a siqiifica muestra no disponible. -

tejido
normal
Tejido de tumor
emparej ado
Muestras por edad
Positivo Negativo Negativo
Carcinna de riflOn 12/12 1/12 Adparatiroideo 1/1’n/a. Placenta, cordOn n/a 1/1’

ILA

40i

umbilical, alantoides
Tumor niofibroblØstico 1/1 n/a
Carcinoma de próstata 4/4 4/4
Carcinoma de tiroides 2/2 2/2
7/57
Adenocarcinoma de dØbil
42/57 25/25
pancreas 8/57 v.
dØbil
Tumores neuroendocrinos 9/9 n/a
Cerebro, müsculo del

corazÆn, testiculos, n/a I- 30/30

bazo

Testiculos -teratoma y 3/3 3/3
semirioma

Tumor de la parótida 1/1 1/1

Carcinoma epidermoide 2/2 n/a
del cuello uterino
Timoma 2/2 n/a
14/24
Adenocarcinoma de colon 10/24
dØbil
24/24

- metastasis de ganglios 3/3
linfÆticos
Adenocarcinoma de mama 13/13
- metastasis de ganglios 13/13
2/2
linfÆticos
Leiomoma -metastasis de
1/1 n/a
pulmÆn
Carcinoma de ovario 4/4 n/a
Carcinoma de vejiga 42/42
- metastasis de ganglios 1/1
linfÆticos fuerte 36/36
metastasis de
2/2
carcinoma epidermoide
Carcinoma microcItico
1/1 5/5
de pulmóri

5/5
- adenocarcinoma
fuerte
Adenocarcinoma de
3/3 3/3
e St ómago
Carcinoma de hIgado 4/4 4/4
Tumores de tejido
3/3 n/a
blando
Melanoma 48/48
18/18
- metastasis 18/18

L-DS47 se une a metastasis de ganglios linfÆticos
El k,-D0S47 reconoce las biopsias de pulmón principales. TambiØn recdnoce las cØlulas neoplÆsicas de pulmón que han hecho me4stasis a los ganglios linfÆticos. Esto sugiere que el L-D0S47 puecie ser cliriicamente Util para el cancer de pulmón maligno y agrEsivo. Aqul hay una muestra de tejidos de ganglios linfÆticos invdidos con adenocarcinoma de pulmón que se tiæen con L-D0S47. La inión positiva de L-D0S47 se revela al teæir de marrón con tin1e de conteo azul. El pigmento negro es tipico para ganglios iinkÆticos pulmonares o del mediastino.

Estdo actual

Se a probado L-D0S47 en estudios preliminares de tolerabilidad
en i,roedores y primates. Estos estudios junto con xenoinjerto exitente y datos in vitro y la disponibilidad de material cGMP han permitido a la compafiIa planificar un programa precilnico y clirico formal. Actualmente se estÆn haciendo estudios adicbionales en animales para delinear la dosificación apropiada lb

VIO

A

para una terapia combinada con otros quimiofrmacos. TambiØn se estüdia el potericial del L-D0S47 para mejorar el tratamiento radiológico.

S

43
Industria y comercio
SUP f RINT END E NC IA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIóN No: 52025

POT ía cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

Rad. PCTI05-003465 23

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA V COMERCIO en ejercicia de sus facultades legates, en especial de las que se confirieron en el articulo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que medlante escrito radicado en esta Superintendencla el 18 de nero de 2005, con el NO 05-003465-00000-0000, por la, sociedad Helix Biopharma corp., a travØs de apoderado, entrô a fase nacionat la solicitud de patente de iAvenciOn titulada "USO DE UREASA PARA INHIBIR EL CRECIMIENTO DE

ELULAS CANCEROSAS"I que corresponde a la solicitud Intemaclonal CT/CA2003/001061 del 16 de julio de 2003.

$EGUNDO: Que et extracto de esta solicitud tue publicado en la Gaceta de la t1’ropiedad Industrial NO 568 del 29 de septiombre de 2008, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

tERCERO: Que reallzado el examen de tondo medlante Oficlo NO 07241 y rilotificado par flaciOn en lista el 9 de mayo de 2012 se requiriô a la solicitante en los tØrminos del artIculo 45 de la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, iara que presentara respuesta a las observaciones de carÆctertØcnico visibtes a folios 389 a 393 del cuademo administrativo, relacionadas con la patentabilidad o umplimiento de los requisitos establecidos por esta DecisiOn, para la concesiOn de Ia patente.

UARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el NO 05-003465-00017-)000 del 6 de agosto de 2012, respondiO oportunamente el requerimiento formulado, y presentO nuevas reMndicaciones 1 a 5 (FIs. 400 y 401) que reemptazan las Ô riginalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaclones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptO ci nuevo capitulo reMndicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el articuto 4 de la DecisiOn 486.

QUINTO: Que en virtud de 10 dispuesto en el articulo 14 de la. DecisiOn 486 expedida Oor la ComisiOn de la Comunidad Andina 7lJos pafses miembros otorgarÆn patentes

falas invenciones, sean de producto a de procedimiento, en todos los campos de Ia tecnologfa, siempre que sean nuevas, tengan nivel Inventivo y scan susceptibles
Ø e apllcaciôn industrial.

EXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1. a 5 contenidas en los folios
Aglna 2d3

At lndque nOmero S Sede Genera 13 No. 27-00 2.5. liD PDX: 5870000
de radicaciOn qua 52 Indica a conhinuaclOn: Sede CAN: Av. Canera 50 No. 26-55 In 2 Tel 5737020
Cod VerhlcaciOn: 133822535 Call Center 5920400. ilnea 9raIulta Nactonal 01800.910165

tT
Industria y Comercio
SUPERINTENDNCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

RESOLUC!ÔN No: 52025

Pot Ia cuai se otorga una patente de invenciOn

CER11FICADOVo

Fad. PCTI05-003465

400 y 401 cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencIa, este Despacho encuentra. procedente conceder para las mismas la Ø atente solicitada.

SEPTIMO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el titulo de la i,venciOn, el cual quedara de la siguiente manera: TOMPOSICIONES DE UREASA IPARA INHIBIR EL CRECIMIENTO DEL CANCER EN CELULAS".

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Otorgar patente de invenciOn a la solicitud que entró en fase iacional en virtud del Tratado de CooperaciOn en Materia de Patentes (PCT), para La ç reaciôn titulada

"COMPOSICIONES DE UREASA PAPA INHIBIR EL. CRECIMIENTO DEL. CANCER EN CELULASU

Clasificacidn IPC: A6IK 38/50.

ReMndicaclones: 165 FolIos: 400 y 401.

TltuIar. HELIX BIOPHARMA CORP.

Domicilio: Ontario, Canadt

Inventores: Heman Chao, Wah Wong, Donald Segal, Jerry McElroy, John Docheay, Jodi Dickstein.

Prioridad N°: 60/397244 Fecha, 18 de Julio de 2002 Pals: US.

Solicitud Intemacional N°: PCT/CA2003/001061 Fecha. 16 dejulio de 2003

Vigente desde: 16 dejulio de 2003 Hasta: 16 dejulio de 2023

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrÆ losderechos y las obligaciones establecidos en la DecisiOn 486 de In ComisiOn de la Comunidad Andina y en las demÆs disposiciones legales vigentes sobre propiedad Industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberÆ cancelar la tasa anual de mantenimlento, conforme lo dispone el articulo 80 de la referida norma comunitaria.

Agtna 2 do 3

Al conteslar favor Indique oP nOmezo $ Sede Ceniro: Cwrela 13 No. 27-Oop1sos 2.5.7 y 20 PBX: 5870000
do radtcaclOn quo so indica a confim"ft Sods CAN: Av. Camaro 50 No. 26. SS Pm. 2 Tel $737020
Cod Verillcaclôn: 133822535 Coil Center 5920400. tjneo gTatulo Naclonal 01800.910165
Web: www.slccovca e-mail: contactenosiDslc.çnv.co
Bogota D.C. Colombia

ç\tf;

dffla y ComeIo
SUPERINTENDENCIA

REPOBLICA DE COLOMBIA
SUPER1N1ENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

RESOLUCIÔN No: 52025
Pot Ia cual se otorga una patente de invenciOn ....

CERTIFICADO

I ad. PCT/05.003465

RTICULO T HCERO: Entregar W dtular Copla aut ntica de esta resoluCion y ci Jtlficado de. patente previas las anotaciones en los libros de registro.

ilorp.,

RT(CULO
MariaRddrfguez

WARTO
D’AiemÆn,

Notificar el
en

contenido
su caildad

de
de

Ia presente
apoderada

resoluclOn
do Helix

a

Bipharma

Ia doctoralila

o a.quien’haga sus veces, entregÆndole copiade Ia mismay advirtlØndole que
ntra ella procede el recurso de reposlción, ante el Supenntendente de Industria y
I omercio, el cual podrà ser Interpuesto en ci momento do la notificaciOn o dentro de Ice elnco 5 dIes tiabi[esslgulentes a eila.. S

NOTIFIQUESE y CUMPLASE
Dada en Bogota, D.C.el 30 Ago 2012 I

E L SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA V COMERCIO,

JOSE MIG(’?CIERESTREPO

(octora
C IUA RODRIGUEZ DALEMAN

Mwicalean PraOo Juan Dvd"
Consuelo Leguizamim Legvkarnon 91
Andrea Cases Santofimlo"
Jose Luls Salazer Lopez"
Jose We Londoo Fernandez"

I 3 de3

Al conlestarfavor Indique el nOmaro
do radicaclOn qua se lndlca a cartllnuadóar
Cod Varlttcaelón: 13332253$

S SedeCenirot Carrera 13 No. Ops 5,TYIO PDX_5570500 Soda CAN: Av. Carrera 50 No. 26.55 In 2 tel b?Jluzu
can Center 5920400. ljnaa gralulla Nasthnal 0L806.9]0165
Web: _teanvene-nwontaalenost6sfc.gnveo

a

n
L

aAgav

9ona/aI

CA2003/ 001061

&Ib-NwI?I--a4

MiX 38/50

138 60/397.244 18/01/2002

S

M4 6’/o7/2oO3

/tc/o712a28

4 a aten4 a eJm,ictr t9 s 44.m4aił_ 520$5
I. S0/08/1Ofz, Oft b’Svc-– a 4AOf dWAMV40aft?l

- ____