

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-29986- -10	FECHA: 2014-08-13 11:09:15
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 17
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto: Radicación: 12-29986- -10
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 9957
 Folios: 17

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/FR2010/051709				
Fecha de Presentación Internacional	12/08/2010				

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 12-029986-00000-0000	21/febrero/2012
Reivindicaciones:	Radicado 12-029986-00000-0000	21/febrero/2012
	Radicado 12-029986-00009-0000	06/noviembre/2013
Oposiciones:	Radicado 12-029986-00004-0000	Tecnoquímicas 02/mayo/2013
	Radicado 12-029986-00007-0000	Tecnoquímicas 30/julio/2013
	Radicado 12-029986-00005-0000	LafrancoI 06/mayo/2013
Respuesta del solicitante:	Radicado 12-029986-00009-0000	06/noviembre/2013
Prioridades:	FR 0904043	25/agosto/2009
	FR 0904368	11/septiembre/2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta las reivindicaciones de la prioridades porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de las prioridades reivindicadas.

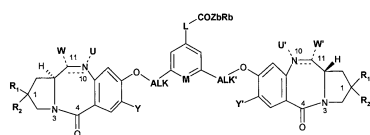
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la 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. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 34 del capítulo reivindicatorio radicado bajo N° 12-029986-00009-0000.

Título de la solicitud: “CONJUGADOS DE DIMEROS DE PIRROLO(1,4) BENZODIAZEPINA COMO AGENTES ANTICANCEROSOS”

El problema planteado en esta solicitud consiste en obtener nuevos conjugados de dímeros de la pirrolo[1,4]benzodiazepina con actividad anticancerígena.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula (I) y los procedimientos para su elaboración.



La reivindicación 17 no es admisible porque una reivindicación se debe definir la materia a proteger por sus características técnicas esenciales y el uso de la expresión “caracterizado por una DAR media comprendida entre 1 y 10, preferentemente entre 1,5 y 7. calculándose el DAR por la ecuación DAR...” empleada para definir la invención es un resultado a alcanzar y este no es una característica técnica de la invención, se sugiere al solicitante realizar las modificaciones pertinentes.

Las reivindicaciones 18 a 21 no son claras porque no definen el producto reclamado por medio de las características esenciales puesto que están encabezadas como combinación, sin embargo el objeto reclamado corresponden a una única entidad química que comprende un agente citotóxico de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 y un agente de selección que se encuentra unido covalentemente a este agente citotóxico. Por lo anterior, se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones pertinentes.

Las reivindicaciones 22 a 24 no son claras porque definen el producto por medio de las características esenciales del agente citotóxico al que se une o al epítipo al que reconocen. Por lo anterior, se requiere a la solicitante hacer las modificaciones pertinentes.

La reivindicaciones 25 no es concisa porque porque la utilización de las expresiones “anticuerpo.” refiriéndose al producto reclamado no es limitativa y es imprecisa, lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Por lo que se hace indispensable que el solicitante defina por medio de sus características técnicas esenciales los productos que cumplen con la condiciones de “anticuerpo”, que tengan sustento en el capítulo descriptivo inicial de la solicitud.

La reivindicación 31 no es clara porque hacen referencia a la reivindicación 20 pero las reivindicación 20 no hace referencia a la característica esencial de un grupo saliente.

Por lo tanto, existe una falsa dependencia de la reivindicación 20. Si el solicitante considera que son características técnicas que resultan esenciales para la invención deben ser incluidas en la reivindicación 20.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

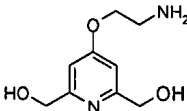
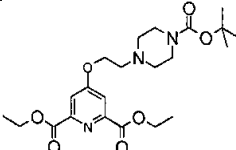
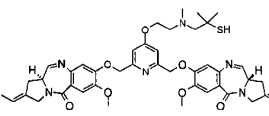
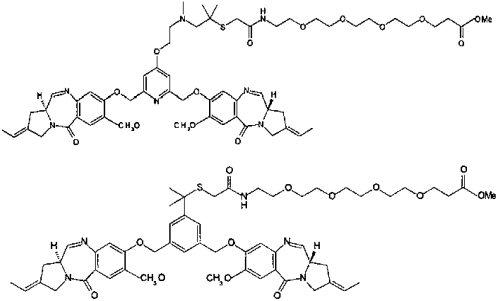
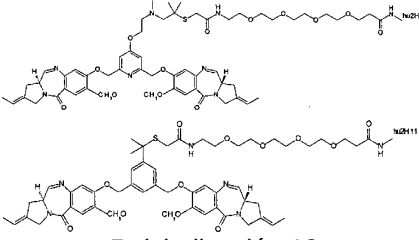
La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a por lo menos 6, Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1. Derivados del 2,6-diildimetanol-piridina y 2,6-diildimetanol-benceno.
2. Derivados del ácido 2,2'-benzen-1,3-diildiacético y ácido 2,2'-piridin-1,3-diildiacético.
3. Derivados del 4-oxo o amino-1,3-benzendiilbis (metileneoxi)]-bis[7-metoxi-2-alquil o alquilen-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona].
4. Derivados del 4-(oxo o amino o alquil)-1,3-benzendiilbis (metileneoxi)]-bis[7-metoxi-2-alquil o alquilen-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona] con un conector o linker es hetero-bifuncional de polietilenglicol
5. Conjugados de anticuerpo y derivados de tobaimicina conectados por un linker hetero-bifuncional de polietilenglicol.
6. El procedimiento de síntesis de agentes citotóxicos derivados de tobaimicina unidos

a un conector o linker hetero-bifuncional de polietilenglicol

Los grupos Inventivos de acuerdo con las realizaciones preferidas, son descritos a continuación:

GRUPO INVENTIVO	CARACTERÍSTICAS ESENCIAL DE GRUPO INVENTIVO	REALIZACIONES PREFERIDA DEL GRUPO INVENTIVO
1	Derivados del 2,6-diildimetanol-piridina y 2,6-diildimetanol-benceno	 Reivindicación 32
2	Derivados del ácido 2,2'-benzen-1,3-diildiacético y ácido 2,2'-piridin-1,3-diildiacético	 Reivindicación 32
3	Derivados del 4-oxo o amino-1,3-benzendiilbis (metileneoxi)-bis[7-metoxi-2-alquil o alquilen-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona]	 Reivindicación 32
4	Derivados del 4-(oxo o amino o alquil)-1,3-benzendiilbis (metileneoxi)-bis[7-metoxi-2-alquil o alquilen-1,2,3,11a-tetrahidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona] con un conector o linker es hetero-bifuncional de polietilenglicol	 Reivindicación 32
5	Conjugados de anticuerpo y derivados de tobaimicina conectados por un linker hetero-bifuncional de polietilenglicol.	 Reivindicación 18
6	El procedimiento de síntesis de agentes citotóxicos derivados de tobaimicina unidos a un conector o linker hetero-bifuncional de polietilenglicol	Reivindicaciones 10 a 15

7. Análisis de la(s) oposición(es)

Argumentaciones de Tecnoquímicas S.A.

En primera instancia el opositor argumenta la falta de claridad y soporte en la descripción de la materia reclamada dado que la reivindicación principal cubre materia que no se encuentra divulgada, en su concepto contempla una gran variedad de conjugados posibles que no han sido completamente desarrollados en la descripción y

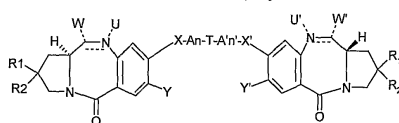
la inclusión de anticuerpos en el conjugado modifica el enfoque de la solicitud ya que dichos compuestos presentan tanto estructura como función diferentes a las reclamadas por el conjugado de la reivindicación principal y su inclusión hace el efecto técnico demostrado no sea equiparable.

A continuación el opositor manifiesta que las reivindicaciones 22 a 25 corresponden a un concepto inventivo diferente al de la reivindicación principal debido a la inclusión de un agente de selección (anticuerpo). Adicional a ello afirma que se pretende patentar cualquier anticuerpo sin que ello tenga sustento en el capítulo descriptivo y que la caracterización del anticuerpo por su unión al agente citotóxico corresponde a un resultado a alcanzar.

Por otra parte el opositor manifiesta el capítulo reivindicatorio reclama materia relacionada con el procedimiento de preparación del conjugado (reivindicaciones 10 - 15), proceso que depende de la reivindicación principal, lo que confiere a dicha reivindicación una amplitud tal que no le permite cumplir con los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción. A continuación el opositor manifiesta que las reivindicaciones 27 y 28 se refieren a un compuesto y un conjugado respectivamente para ser usado como un compuesto anticanceroso.

Con respecto al requisito de nivel inventivo el opositor argumenta que la solicitud en trámite carece de nivel inventivo frente al documento WO 2009/016516 dado que la estructura principal de estos compuestos ya había sido divulgada por el documento, por lo que concluye que los compuestos reclamados corresponden a una selección arbitraria del estado de la técnica, sin demostración de su efecto ventajoso.

Adicional a lo anterior, el opositor señala que el documento WO 2007/085930 titulado, revela dímeros tales como



Por lo que considera que los dímeros de Pirrol reclamados por la solicitud fueron anticipados por el WO 2007/085930 como agentes citotóxicos y que habría sido obvio sustituir algunos radicales sobre grupo farmacofórico para obtener dímeros con actividad inhibitoria de la proliferación celular, como los reclamados por la solicitud. El opositor argumenta que no resulta inesperado el efecto de inhibición de la proliferación celular sobre determinadas líneas celulares obtenida por los compuestos revelados por la solicitud, pues la actividad biológica no se ha modificado.

Argumentaciones de Lafrancol S.A.

El opositor afirma que esta solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad, novedad, nivel inventivo, aplicación industrial.

De la misma forma el opositor manifiesta que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a conjugados de dímeros de pirrolo [1.4] benzodiazepina (PBD) de fórmula (I), los cuales comprenden un agente de selección que puede ser un ligando de proteína, un anticuerpo, más particularmente monoclonal, un fragmento de proteína, un péptido, y un oligonucleótido o un oligosacárido, entre otras cosas, en la

presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, por lo tanto el opositor afirma que no es pertinente conceder un beneficio patentario

A continuación el opositor manifiesta sobre las composiciones farmacéuticas hacen mención general de anticuerpos, sin especificar alguno, lo cual da a entender que la presencia del anticuerpo es opcional. Por lo que concluye que no hay certeza ni explicación suficiente sobre la materia a patentar y considera que lo anterior controvierte la las disposiciones comunitarias, en lo referente al requisito de unidad inventiva.

Asimismo el opositor afirma que no puede existir beneficio patentario para reivindicaciones de composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento del cáncer y que comprenden moléculas plenamente identificadas y utilizadas. Y agrega que la solicitud de la referencia pretende proteger mediante derechos patentarios objetos que no son considerados invenciones e indica que la mezcla (combinaciones) de productos (moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o materia, no se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad.

Finalmente el opositor solicita tener en cuenta los documentos WO2009/016516 y WO2007/085930 porque en su concepto los documentos afectan los requisitos de Novedad y/o Nivel Inventivo de la materia revelada en la solicitud.

Respuesta del solicitante

En primera instancia la solicitante modificó el capítulo reivindicatorio, el cual ahora consta de 34 reivindicaciones.

La solicitante afirma sobre el escrito de oposición de la sociedad opositora Lafrancol S.A. que el opositor no desarrolló una adecuada metodología para determinar la patentabilidad de la solicitud puesto que el escrito se limita a afirmar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que se refieren a conjugados de dímeros de pirrolo[1,4]benzodiazepina (PBD) de fórmula (I), son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica, pero no indica un documento que sea relevante para el estudio de novedad o nivel inventivo, por lo que la solicitante concluye que no hay un análisis de fondo que permita llegar a conclusiones a las que llega el opositor.

Asimismo la solicitante argumenta que el opositor debe probar a partir de lo revelado en el estado del arte que la invención en su integridad ya se encontraba allí revelada o que una persona versada en la materia habría propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por la misma y considera que resultaría procedente que se revisara los requisitos mínimos desde el punto de vista técnico que una oposición debe cumplir a efecto de ser admitida por este Despacho pues simples afirmaciones no relevantes y carentes de sustento alguno, en los términos aceptados en materia de patentes, no surten la finalidad atribuida a este tipo de procedimientos.

Con respecto al escrito de la sociedad opositora Tecnoquímicas S.A, y específicamente con respecto a las observaciones del opositor frente a los requisitos de claridad, concisión y soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, la solicitante afirma

que el capítulo descriptivo comprende suficientes ejemplos que soportan el alcance de las reivindicaciones reclamadas y que ha eliminado aquellas reivindicaciones referidas al uso.

De igual forma la solicitante en relación con las observaciones formulada por el opositor frente al requisito de nivel inventivo afirma que aun cuando se realiza una comparación entre la solicitud y el documento WO 2009/016516, no se realiza un análisis claro que permita determinar que dicha anterioridad afecta el nivel inventivo.

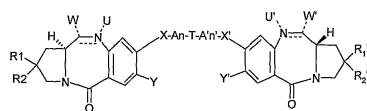
A continuación la solicitante afirma que los compuestos de la presente solicitud son el resultado de una selección y que dicha selección es inventiva puesto que los compuestos reivindicados producen efectos inesperados o tienen propiedades inesperadas con respecto a los compuestos conocidos estructuralmente similares, tales como mejora actividad antitumoral y estabilidad monomérica.

Por último la solicitante argumenta que las observaciones al requisito de unidad de invención de la materia reclamada formuladas por el opositor no resultan válidas, puesto que el concepto común inventivo consiste en el compuesto de la fórmula (I) definido en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Respuesta del examinador técnico

En primera instancia este Despacho aclara que la modificación al capítulo reivindicatorio efectuada por la solicitante no implica una ampliación de materia, por lo cual es aceptada. Sin embargo el capítulo reivindicatorio en estudio carece de los requisitos de unidad de invención, claridad, concisión, soporte en la descripción y presenta reivindicaciones que reclaman el uso de los compuestos tal y como se evidencia en las objeciones efectuadas por este Despacho a los Artículos 14, 25 y 30 efectuadas a la materia reclamada.

Asimismo este Despacho aclara que aunque las sociedades opositoras no efectuaron un análisis a la patentabilidad de la materia reclamada, si presentaron en los respectivos escritos de oposición documentos que afectan la patentabilidad del capítulo reivindicatorio en estudio, específicamente la publicación internacional de patente WO 2007/085930 o su equivalente nacional MX2008009582, y fueron tenidos en cuenta para objetar la patentabilidad de la materia reclamada, y en consecuencia este Despacho concluye que las oposiciones presentadas por las sociedades Lafrancol S.A. y Tecnoquímicas S.A deben ser declaradas como fundadas, lo anterior dado que los documentos WO 2007/085930 y WO 2009/016516 citados en los escritos de oposición divulgan derivados de tomamicina de fórmula (I) con actividad anticancerígena



Compuesto (I)

Por lo que aunque en los dos documentos de patente se revelen compuestos citotóxicos derivados de tomamicina con actividad anticancerígena, estructuralmente relacionados con la materia reclamada, solo para efectos del examen de patentabilidad este Despacho empleara exclusivamente el documento WO 2007/085930 dado que la totalidad de las enseñanzas que afectan la patentabilidad de la materia reclamada por

el documento WO 2009/016516, se encuentran explícitamente divulgadas en el documento WO2007/085930.

Por otra parte en lo que corresponde a la opinión del opositor Lafrancol S.A. en cuanto tiene que ver con la no patentabilidad de las invenciones de combinación este Despacho se permite señalar que con la combinación o mezcla de medios o elementos conocidos, se impone en primer lugar la tarea al examinador de establecer si lo que se trata de patentar es una combinación o una simple agregación de elementos. Y que se debe diferenciar la combinación de elementos de la simple agregación. En la primera el examinador determina si se produjo el efecto de la sinergia de los elementos de forma tal que se genera uno nuevo con propiedades distintas, de tal manera que el nuevo elemento sólo es resultado de dicha combinación sin que puedan determinarse los elementos por separado; en la segunda los elementos se mantienen intactos en cuanto a su efecto fundamental y, por lo tanto, son claramente distinguibles unos de otros, es decir, no hay una sinergia o combinación intrínseca de los elementos. Y para determinar esto, el examinador realiza el debido comparativo con el estado de la técnica disponible al momento de la fecha de prioridad reivindicada, por lo que no se puede suponer a priori que dichas combinaciones siempre serán objeto de negación de la patente.

A su vez se aclara al opositor Lafrancol S.A. que las composiciones que comprenden una combinación de compuestos no se pueden considerar *a priori* excepciones a la patentabilidad puesto que pueden ser elegibles para estudio y porque hacen parte de la categoría de productos a la que se refiere el artículo 14 de la Decisión 486. Además, no es posible siempre que una combinación o mezcla no es objeto de patentabilidad por el hecho de que algunos de sus elementos sean conocidos. Es necesario establecer si con el estado de la técnica el producto es obvio o evidente para el técnico medio en la materia, razón por la cual los argumentos de la sociedad opositora no prosperan como elementos que permitan desvirtuar la patentabilidad de la materia objeto de estudio.

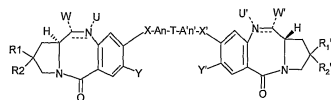
8. Determinación del estado de la técnica:

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad más antigua invocada: 25 de agosto de 2009 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	MX2008009582 WO 2007/085930	"Cytotoxic agents comprising new tomaymycin derivatives and their therapeutic use"	26/noviembre/2008
D2	MX2009000709 WO 2008/010101	"Antagonist antibody against epha2 for the treatment of cancer"	04/febrero/2009
D3	ES2389298	"Cytotoxic Agents Bearing A Reactive Polyethylene Glycol Moiety, Cytotoxic Conjugates Comprising Polyethylene Glycol Linking Groups, And Methods Of Making And Using The Same"	06/octubre/2004

El documento D1^[1] divulga derivados de tomaimicina de fórmula (I) con actividad anticancerígena y junto con sus procesos de elaboración.

¹:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20081126&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=MX&NR=2008009582A&KC=A&ND=2



Compuesto I
(Pág. 10, líneas 12 a 15)

El documento D2^[2] revela una serie de conjugados que comprenden un anticuerpo que se une al receptor EphA2, un linker y un agente citotóxico derivado de tomaimicina (Pág.161, reivindicaciones 57)

El documento D3^[3] revela conjugados citotóxicos que comprenden agentes citotóxicos unidos a agentes de unión a células que usan conectores de polietilenglicol hetero-bifuncionales (Pág. 2, Párr. [0002])

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 32 consiste en: “Un compuesto elegido entre...” (Pág. 23 del radicado N°. 12-029986-00009-0000).

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

Características esenciales	D1
Un compuesto seleccionada entre uno de los Siguientes	Un compuesto de fórmula (Pág. 191, línea 1 a 5) (Pág. 108, línea 15) (Pág. 191, línea 1 a 5)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de los compuestos de la reivindicación 32 habían sido divulgadas previamente en el (los) documento(s) D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

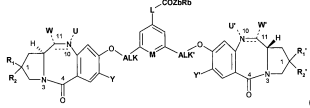
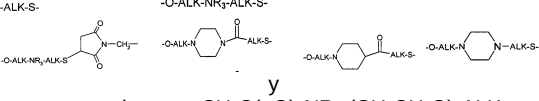
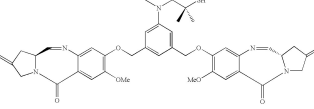
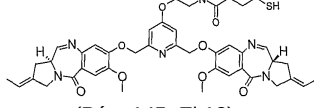
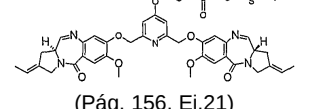
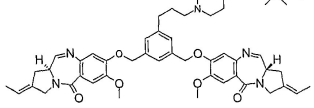
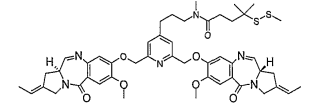
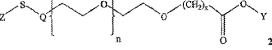
En consecuencia, la reivindicación 32 no es nueva, según lo divulgado en el (los) documento(s) D1.

Nivel inventivo (Art 18 D486)

2 :http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20090204&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=MX&NR=2009000709A&KC=A&ND=2
3 :http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20121025&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=ES&NR=2389298T3&KC=T3&ND=2

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de fórmula (I)...” (Pág. 15 del radicado Nº. 12-029986-00009-0000).

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

Características esenciales	D1	D3
Un compuesto de fórmula I		
		
U y/o U'		
idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro, H;		
W y/o W'		
idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro, OH, -OR, -OCOR, -COOR, -OCOOR, -OCONRR', un carbamato cíclico tal que N10 y C11 estén incluidos en un ciclo, -NRCONRR', -OCSNHR, un tiocarbamato cíclico tal que N10 y C11 estén incluidos en un ciclo, -SH, -SR, -SOR, -SOOR, -SO ₂ , -NRSOOR', -NRR', una amina cíclica tal que N10 y C11 estén incluidos en un ciclo, -NROR', -NRCOR', -N ₃ , -CN, Hal, un grupo trialquilfosfonio o triarilfosfonio		
R ₁ , R ₂ , R ₁ ', R ₂ '		
idénticos o diferentes, representan independientemente uno del otro: H, Hal o un grupo alquilo (C ₁ -C ₆) opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: Hal, CN, NRR', CF ₃ , OR, un grupo arilo o heteroarilo, S(O) _q R siendo q = 0,1 ó 2; o bien: R ₁ y R ₂ y/o R ₁ ' y R ₂ ' forman juntos respectivamente un enlace doble =CH ₂ o =CH-CH ₃		
Y e Y'		
idénticos o diferentes, representan independientemente uno del otro H u OR;		
M		
representa CH o N		
ALK y ALK'		
idénticos o diferentes, representan independientemente uno del otro un grupo alquileo (C ₁ -C ₆)		
R y R'		
representan, independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo (C ₁ -C ₆) o arilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: Hal, CN, NRR', CF ₃ , OR, un grupo arilo o heteroarilo		
L		
Representa el grupo -L ₁ -L ₂ - en el que L ₁ está unido al ciclo aromático que comprende M por el grupo ALK u OALK y representa uno de los grupos siguientes:  y L ₂ representa el grupo -CH ₂ C(=O)-NR ₃ -(CH ₂ CH ₂ O)-ALK- unido a L ₁ por -CH ₂ C(=O)- o bien: • el grupo -O-ALK-NR ₃ -ALK-S-(CH ₂ CH ₂ O) _i -ALK- unido al ciclo aromático que comprende M por el grupo OALK;	Un derivado de la tomamicina seleccionados de grupo consistente en:  (Pág. 139, Ej.17)  (Pág. 145, Ej.18)  (Pág. 156, Ej.21)  (Pág. 159, Ej.22)  (Pág. 187, Ej.29)	Agentes citotóxicos unidos a agentes de unión a células que usan conectores de polietilenglicol hetero-bifuncionales [Pág. 2, Párr. [0002] en donde el conector de polietilenglicol hetero-bifuncional es de fórmula  [Pág. 3, Párr. [0015] y Z es el agente citotóxico y Y es N-succinimidilo, N-sulfosuccinimidilo, N-ftalimidilo, N-sulfoftalimidilo, 2-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 3-sulfonil-4-nitrofenilo ó 3-carboxi-4-nitrofenilo
R3		
representa H o un grupo alquilo(C ₁ -C ₆)		
i		
representa un número entero que va de 1 a 40, mejor de 1 a 20, preferentemente de 1 a 10		
Zb		
representa un enlace sencillo, -O- o -NH-, representando Rb H o un grupo alquilo (C ₁ -C ₆), cicloalquilo (C ₃ -C ₇), arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo (C ₃ -C ₇) o bien Zb representa un enlace sencillo y Rb representa Hal		

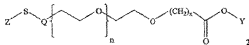
El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga conjugados de un agente citotóxico derivado de la tomaimicina (Págs. 145 a 165, Ejs. 18, 22 y 23).

La diferencia entre la materia reclamada, definida en la reivindicación 1 y el conjugado divulgado en el documento D1 consiste en que la solicitud define la inclusión de un conector o linker hetero-bifuncional de polietilenglicol en el sustituyente denominado L del agente citotóxico derivado de la tomaimicina.

El efecto que logra el incluir un conector o linker hetero-bifuncional de polietilenglicol en el sustituyente denominado L del agente citotóxico derivado de la tomaimicina es incrementar la estabilidad monomérica de los conjugados de un agente citotóxico derivado de la tomaimicina (Pág. 69, Estabilidad monomérica de los conjugados de los dímeros de tomaimicina no escindibles).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener conjugados de agente citotóxico derivado de la tomaimicina más estables en cuanto a pureza monomérica.

Sin embargo, el documento D3 divulga que los conjugados de agentes citotóxicos unidos a conectores de polietilenglicol hetero-bifuncionales (Pág. 2, Párr. [0002]), en donde el conector de polietilenglicol hetero-bifuncional es de fórmula (Pág. 3, Párr.

[0015])  y revela que se ha mostrado que los conectores que contienen disulfuro o tiol son estables después de almacenamiento y se escinden eficazmente en el interior de una célula tumoral para liberar el fármaco completamente activo (Pág. 2, Párr. [0003])

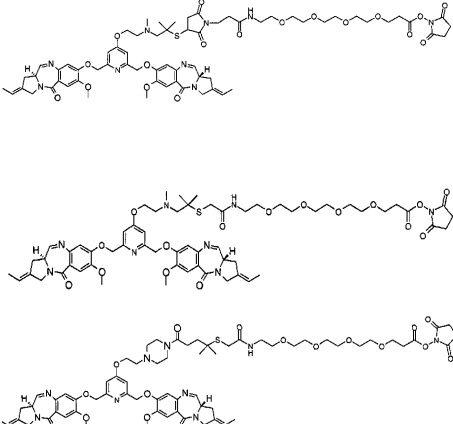
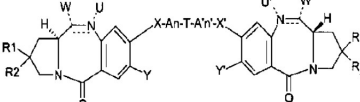
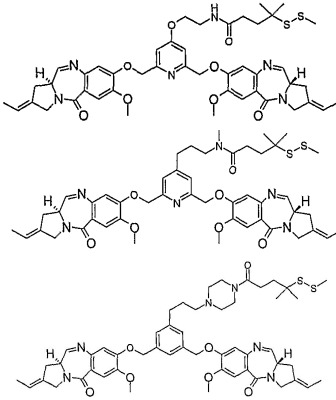
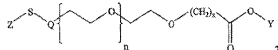
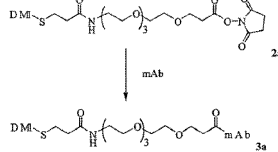
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un conector o linker que contiene tiol con un grupo conector PEG en el agente citotóxico derivado de la tomaimicina divulgado en el documento D1 de la manera que lo sugiere el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 8, 29 y 33 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas

La reivindicación 9 consiste en: “*Compuesto según la reivindicación 1 elegido entre uno de los siguientes:...*” (Pág. 18 del radicado N°. 12-029986-00009-0000).

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

}

Características esenciales	D2	D3
	Divulga agentes citotóxico derivados de tomaimicina de fórmula (XII)  (Pág. 80 , líneas12 a14) En donde T es un grupo arilo o heteroarilo de 4 a 10 miembros, más preferiblemente fenilo o piridilo,  (Pág. 87 a 89) sustituido opcionalmente con uno o más conectores, y donde el agente citotóxico según la invención comprende uno o más derivados de tomaimicina, unidos a un agente de fijación a células, tal como el anticuerpo 37.3D7, 37.1F5, 53.2H11, EphA2-N1 o EphA2-N2, a través de un grupo conector (Pág. 80 , líneas 1 a 4)	Revela conjugados citotóxicos que comprenden agentes citotóxicos unidos a agentes de unión a células que usan conectores de polietilenglicol hetero-bifuncionales [Pág. 2, Párr. [0002] en donde el conector de polietilenglicol hetero-bifuncional es de fórmula  [Pág. 3, Párr. [0015] y Z es el agente citotóxico y Y es N-succinimido. Adicional a ello revela que los grupos conectares PEG son conectares hetero-bifuncionales porque se unen a agentes citotóxicos y a agentes de unión a células en extremos opuestos de los conectares mediante un grupo sulfidril o disulfuro funcional en un extremo y un éster activo en el otro extremo [Pág. 3, Párr. [0010], tal y como se ejemplifica en la figura 12  (Pág. 90, Figura 12)

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 9 porque divulga conjugados de un agente citotóxico derivado de la tomaimicina (Págs. 145 a 165, Ejs. 18, 22 y 23).

La diferencia entre la materia reclamada, definida en la reivindicación 9 y el conjugado divulgado en el documento D2 consiste en que la solicitud define la inclusión de un conector o linker tipo tiol-tetraoxatetradecano-N-hidroxisuccimida en el sustituyente denominado L del agente citotóxico derivado de la tomaimicina.

No existe dato, prueba o evidencia experimental que permita concluir que incluir un conector o linker hetero-bifuncional de polietilenglicol tiol-tetraoxatetradecano-N-hidroxisuccimida en el sustituyente denominado L del agente citotóxico derivado de la tomaimicina produce un efecto técnico.

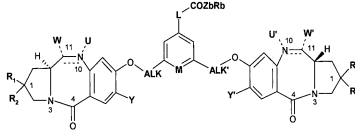
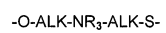
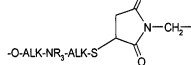
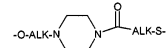
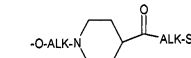
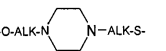
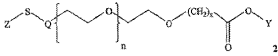
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener conjugados alternativos de un agente citotóxico derivado de la tomaimicina.

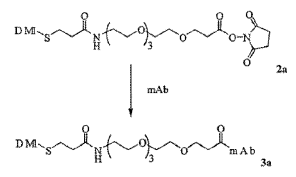
Sin embargo, el documento D3 divulga conjugados de agentes citotóxicos unidos a conectores tiol-tetraoxatetradecano-N-hidroxisuccimida (Pág. 90, Figura 12)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un conector o linker tiol-tetraoxatetradecano-N-hidroxisuccimida en el sustituyente denominado L del agente citotóxico derivado de la tomaimicina divulgado

en el documento D1 de la manera que lo sugiere el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 18 consiste en: “Una combinación que comprende...” (Pág. 20 del radicado N°. 12-029986-00009-0000

Características esenciales	D2	D3
Una combinación que comprende:	Un conjugado	conjugados citotóxicos que comprenden:
i) un agente de selección al que esté unido de forma covalente	que comprende el anticuerpo o fragmento de éste que se fija al epítipo según cualquiera de las reivindicaciones 1-52 unido a un agente citotóxico (Pág. 160, reivindicación 53) en donde el agente citotóxico es	No refiere
ii) un compuesto de fórmula I  U y/o U' idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro, H; W y/o W' idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro, OH, -OR, -OCOR, -COOR, -OCOOR, -OCONRR', un carbamato cíclico tal que N10 y C11 estén incluidos en un ciclo, -NRCONRR', -OCSNHR, un tiocarbamato cíclico tal que N10 y C11 estén incluidos en un ciclo, -SH, -SR, -SOR, -SOOR, -SO3", -NRSOOR', -NRR', una amina cíclica tal que N10 y C11 estén incluidos en un ciclo, -NROR', -NRCOR', -N3, -CN, Hal, un grupo trialkilfosfonio o triarilfosfonio R1, R2, R1', R2' idénticos o diferentes, representan independientemente uno del otro: H, Hal o un grupo alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: Hal, CN, NRR', CF3, OR, un grupo arilo o heteroarilo, S(O)qR siendo q = 0,1 ó 2; o bien: R1 y R2 y/o R1' y R2' forman juntos respectivamente un enlace doble =CH2 o =CH-CH3 Y e Y' idénticos o diferentes, representan independientemente uno del otro H u OR; M representa CH o N ALK y ALK' idénticos o diferentes, representan independientemente uno del otro un grupo alquileo (C1-C6) R y R' representan, independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo (C1-C6) o arilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: Hal, CN, NRR', CF3, OR, un grupo arilo o heteroarilo L Representa el grupo -L1-L2- en el que L1 está unido al ciclo aromático que comprende M por el grupo ALK u OALK y representa uno de los grupos siguientes:      	Un derivado de la tomamicina seleccionados de grupo consistente en: 8,8'-[3-(2-acetiltoetil)-1,5-pentanodiilbis(oxi)]-bis[(S)-2-metilen-7-metoxi-1,2,3,11 a-tetrahydro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona] 8,8'-[5-(N-4-mercapto-4,4-dimetilbutanoil)amino-1,3-bencenodiilbis(metilenoxi)]-bis[7-metoxi-2-metilen-1,2,3,11atetrahydro-5H-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona] 8,8'-[[4-(2-(4-mercapto-4-metil)-pentanamido-etoxi)-piridin-2,6-dimetil]-dioxi]-bis[(S)-2-et-(E)-iliden-7-dimetoxi-1,2,3,11a tetrahydro-pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-ona] (Págs. 161 a 165, reivindicación 57)	agentes citotóxicos unidos a agentes de unión a células que usan conectores de polietilenglicol hetero-bifuncionales [Pág. 2, Párr. [0002] en donde el conector de polietilenglicol hetero-bifuncional es de fórmula  [Pág. 3, Párr. [0015] y Z es el agente citotóxico y Y es N-succinimidilo, N-sulfosuccinimidilo, N-ftalimidilo, N-sulfoftalimidilo, 2-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 3-sulfonyl-4-nitrofenilo ó 3-carboxi-4-nitrofenilo Adicional a ello revela que los grupos conectares PEG son conectares hetero-bifuncionales porque se unen a agentes citotóxicos y a agentes de unión a células en extremos opuestos de los conectares mediante un grupo sulfidrido o disulfuro funcional en un extremo y un éster activo en el otro extremo [Pág. 3, Párr. [0010], tal y como se ejemplifica en la figura 12

y L_2 representa el grupo $-CH_2C(=O)-NR_3-(CH_2CH_2O)-ALK-$ unido a L_1 por $-CH_2C(=O)-$ o bien: • el grupo $-O-ALK-NR_3-ALK-S-(CH_2CH_2O)_i-ALK-$ unido al ciclo aromático que comprende M por el grupo $OALK$;		 (Pág. 90, Figura 12)
R3		
representa H o un grupo alquilo(C ₁ -C ₆)		
i		
representa un número entero que va de 1 a 40, mejor de 1 a 20, preferentemente de 1 a 10		
Zb		
representa un enlace sencillo, -O- o -NH-, representando Rb H o un grupo alquilo (C ₁ -C ₆), cicloalquilo (C ₃ -C ₇), arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo (C ₃ -C ₇) o bien Zb representa un enlace sencillo y Rb representa Hal		

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 18 porque divulga conjugados que comprenden un anticuerpo que se une covalentemente a un agente citotóxico (Pág. 160, reivindicación 53), donde el agente citotóxico es un derivado de la tomaimicina (Págs. 161 a 165, reivindicación 57).

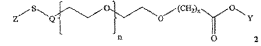
La diferencia entre la materia reclamada, definida en la reivindicación 18 y el conjugado divulgado en el documento D2 consiste en que la solicitud define la inclusión de un conector o linker hetero-bifuncional de polietilenglicol en el sustituyente denominado L del agente citotóxico derivado de la tomaimicina.

El efecto que logra el incluir un conector o linker hetero-bifuncional de polietilenglicol en el conjugado de un anticuerpo que se une covalentemente a un agente citotóxico derivado de la tomaimicina es obtener conjugados más estables en cuanto a pureza monomérica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener conjugados alternativos de un anticuerpo (hu2H11) que se une covalentemente a un agente citotóxico derivado de la tomaimicina más estables en cuanto a pureza monomérica (Pág. 69, Estabilidad monomérica de los conjugados de los dímeros de tomaimicina no escindibles).

Sin embargo, el documento D3 divulga que los conjugados de agentes citotóxicos unidos a agentes de unión a células que usan conectores de polietilenglicol hetero-bifuncionales

(Pág. 2, Párr. [0002]), en donde el conector de polietilenglicol hetero-bifuncional es de

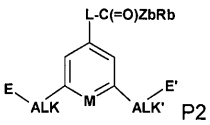
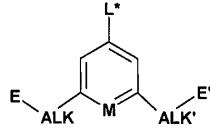
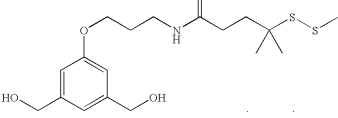
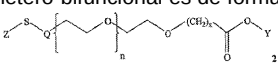
fórmula (Pág. 3, Párr. [0015])  e indica que se ha mostrado que los conectores que contienen disulfuro o tiol son estables después de almacenamiento y se escinden eficazmente en el interior de una célula tumoral para liberar el fármaco completamente activo (Pág. 2, Párr. [0003])

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un conector o linker que contiene tiol con un grupo conector PEG en los conjugados de anticuerpo y agente citotóxico divulgados en el documento D2 de la manera que lo sugiere el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 18 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 19 a 25 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 30 consiste en: “Un compuesto de fórmula P₂...” (Pág. 22 del radicado N°. 12-029986-00009-0000).

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

Características esenciales	D1	D3
Un compuesto de fórmula P₂  O bien un compuesto de fórmula  L se elige entre fórmulas en las que : ▪ L, M, ALK, ALK', R₃, Z_b y R_b son tales como se han reivindicaciones 1 a 9; ▪ E y E' representan, independientemente uno del otro, un saliente.	Un compuesto de fórmula  (Pág. 146, Ej.18)	agentes citotóxicos unidos a agentes de unión a células que usan conectores de polietilenglicol hetero-bifuncionales [Pág. 2, Párr. [0002] en donde el conector de polietilenglicol hetero-bifuncional es de fórmula  [Pág. 3, Párr. [0015] y Z es el agente citotóxico y Y es N-succinimidilo, N-sulfosuccinimidilo, N-ftalimidilo, N-sulftalimidilo, 2-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 3-sulfonil-4-nitrofenilo ó 3-carboxi-4-nitrofenilo

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 30 porque divulga derivados 1-(2-(4-metil-4-metildisulfanil)-pentanamido-etoxi)-3,5-bis-(hidroximetil)-benceno o piridina.

La diferencia entre la materia reclamada, definida en la reivindicación 30 y el compuesto divulgado en el documento D2 consiste en que la solicitud define en la posición 4 del grupo (pentanamido-etoxi)-3,5-bis-(hidroximetil)-benceno un sustituyente tipo 1-(2-(4-metil-4-metiltio-PEG) mientras que el documento D2 no revela esta posibilidad.

El efecto que logra al incluir un sustituyente tipo 1-(2-(4-metil-4-metiltio-PEG) en los derivados 1-(2-(4-metil-4-metildisulfanil)-pentanamido-etoxi)-3,5-bis-(hidroximetil)-benceno o piridina es obtener un reactivo alternativo para la síntesis de agentes citotóxicos de derivados de tomaimicina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener un reactivo alternativo para la síntesis de agentes citotóxicos de derivados de tomaimicina.

Sin embargo, el documento D3 divulga agentes citotóxicos unidos a agentes de unión a células que usan conectores de polietilenglicol hetero-bifuncionales (Pág. 2, Párr. [0002]), en donde el conector de polietilenglicol hetero-bifuncional es de tipo 1-(2-(4-metil-4-metiltio-PEG), entre otros.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría

motivada a incluir un conector de polietilenglicol hetero-bifuncional de tipo 1-(2-(4-metil-4-metiltio-PEG) en los reactivos divulgados en el documento D2 de la manera que lo sugiere el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 30 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	MX2008009582 WO 2007/085930	32	Novedad
D1	MX2008009582 WO 2007/085930	1 a 8, 29, 30 y 33	Nivel inventivo
D2	MX2009000709 WO 2008/010101	9 y 19 a 25	Nivel inventivo
D3	ES2389298	1 a 9, 19 a 25, 29, 30 y 33	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 del día siguiente 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 2014-08-19

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon