

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-057597- -00010-0000

Fecha: 2012-01-25 15:28:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	07 057 597
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	008

2 0 1 0 8 5

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☒
		Capítulo II	☐
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2005/014177		
Fecha de Presentación Internacional	2/Diciembre/2005		

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:	Folios 41 a 87	06/Junio/2007
Reivindicaciones:	Folios 88 a 99	06/Junio/2007
	Folios 188 a 197	04/Febrero/2011
	Folios 215 a 224	09/Agosto/2011
Prioridad:	EP 04292898.6	07/Diciembre/2004

1. Análisis de la prioridad

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

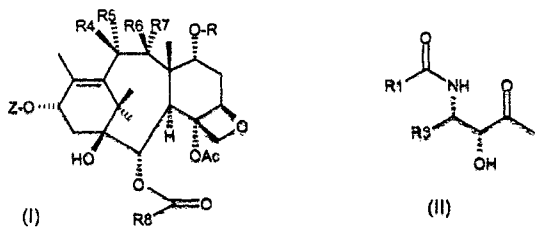
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Agentes citotóxicos que comprenden taxanos nuevos"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar taxanos modificados que mantengan su citotoxicidad y que se puedan enlazar eficazmente con agentes de unión a la célula.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona derivados
Expediente 07 057 597 3er Art 45

taxanos C7-C9 y C7-C10 éteres cíclicos de la fórmula Markush (I):



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la clasificación internacional de patentes (CIP): C07D493/06, C07K16/30, A61K39/395, A61P35/00.

3. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 2, 15, 16, 17, 18, 19 y 20 no son precisas porque contienen términos como arilo, heterocíclico, alcoxi, alqueniloxi, alcaniloxi, alquinoiloxi, cicloalcaniloxi, alquiltioacetilo, alquiloxicarboniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, alquilcarbamoiloxi, dialquilcarbamoiloxi, éter, éster o carbamato heterocíclico, son géneros funcionales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Las reivindicaciones 1-20 no se encuentran sustentadas en la descripción porque de las definiciones de R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se pueden obtener un número muy amplio de compuestos, muchos de los cuales no se encuentran sustentados en la descripción. Los ejemplos mencionan algunos compuestos en los cuales:

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R
OR ₂	t-butilo		OH	H	H	*		*
OR ₂	t-butilo		-OAc	H	H	*		*
OR ₂	t-butilo		O-(C=O)OCH ₃	H	H	*		*
OR ₂	t-butilo		O-(C=O)N(CH ₃) ₂	H	H	*		*
OR ₂	t-butilo		OH	H	H	*		*
OR ₂	t-butilo		OAc	H	H	*		*
OR ₂	t-butilo		O-(C=O)(CH ₂) ₃ -S-S-CH ₃	H	H	*		*
OR ₂	t-butilo		O-(C=O)(CH ₂) ₃ -S-S-CH ₃	H	H	*		*

*Forman un éter cíclico

Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Las reivindicaciones 1-4 no son claras porque no presentan dependencia de la reivindicación 1, lo que no permite determinar el alcance de la invención, Se sugiere hacer dichas reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1 para dar claridad a la misma.

La reivindicación 1 no es clara, porque no es claro cuales son los grupos enlazantes reclamados para R₁, R₂, R₃ y R₄, ya que la descripción sólo sustenta algunos grupos específicos como significado de estos radicales. Se sugiere establecer claramente en la reivindicación cuáles son los grupos enlazantes de acuerdo a lo sustentado en la descripción, con el fin de poder determinar claramente el alcance de la reivindicación.

Las reivindicaciones 10 y 11 no se encuentran sustentadas en la descripción porque los grupos sustentados en R₁ y R₄ son solamente los establecidos en la tabla anterior, por lo tanto se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Las reivindicaciones 18-21 no están sustentadas en la descripción porque la descripción sólo presenta la conjugación de los taxoides de la invención con anticuerpos huC242 por medio de R₄. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los agentes citotóxicos sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Las reivindicaciones 22-27 no se encuentran sustentadas en la descripción, porque sólo se presenta ejemplos en el que el agente de unión a la célula es un anticuerpo monoclonal. Se sugiere restringir la solicitud a lo sustentado en la descripción.

La reivindicación 18 no es clara porque hace referencia a R₂, pero R₂ no se encuentra en la fórmula (III) lo que causa confusión, se sugiere modificar la reivindicación para dar claridad.

4. 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: Diciembre 7 de 2004 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9723473	Novel taxoids, preparation thereof and pharmaceutical compositions containing same	03/Julio/1997
D2	WO0138318	Cytotoxic agents comprising taxanes and their therapeutic use	31/Mayo/2001

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19970703&CC=WO&NR=9723473A1&KC=A1 Enseña taxanos modificados que comprenden un grupo éter cíclico formado por C7-C9 (página 4, línea 9; página 6 líneas 5-6)

D2

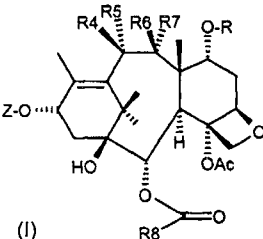
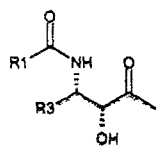
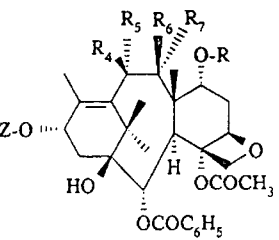
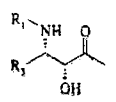
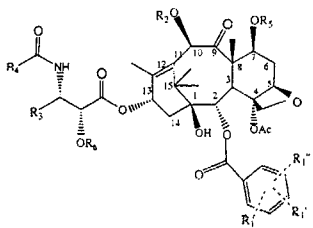
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20010531&CC=WO&NR=0138318A1&KC=A1 Describe taxanos que contienen grupos enlazantes y sustituyentes en el fenilo de R₈ (página 7 líneas 9-23; página 10 líneas 11-19)

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en taxanos que tienen la siguiente fórmula:

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

Características esenciales	D1	D2
 (I)  (II)	 (I)  (III)	 (I)
Z: H o un radical de fórmula II	Z: H o un radical de fórmula II	-
R ₁ : -OR ₂ R ₂ : Radical alquilo que tiene de 1-10 átomos de carbono	R ₁ : Alcoxi conteniendo 1-4 átomos de carbono	R ₄ : OC(CH ₃) ₃
R ₃ : Radical heterocíclico ó alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono	R ₃ : Alquenilo lineal o ramificado conteniendo 2-8 átomos de carbono ó heterocíclico aromático que tiene 5 eslabones y uno o varios heteroátomos elegidos entre átomos de Nitrógeno, oxígeno o azufre.	R ₃ : -CH=C(CH ₃) ₂
R ₄ : Hidroxi, alcoxiacetilo, -CONR ₉ R ₁₀ en la que R ₉ y R ₁₀ son el mismo o diferentes y son alquilo lineal o ramificado	R ₄ : Radical hidroxi, N,N-dialquilcarbamoilo y alcoxiacetilo.	R ₂ : Esteres de 1-10 átomos de carbono y carbamatos CNR ₁₀ R ₁₁ donde R ₁₀ y R ₁₁ son iguales y son alquilo lineal de 1-10 átomos de carbono. R ₂ es un enlazante.
R ₅ es H o forma un enlace éter cíclico junto con R.	R ₅ : Representa un átomo de Hidrógeno ó R y R ₅ forman juntos un enlace.	H
R ₆ : H	R ₆ : H	=O
R ₇ : H o forma un enlace con éter cíclico con R	R ₇ : Forma un enlace con R	R ₅ : Es H ó un enlazante.
R: Forma un enlace (éter cíclico) con R ₇ ó R ₅	R: Con R ₅ ó R ₇ forman juntos un enlace	R ₅ : Es H o un grupo enlazante
R ₈ : Arilo opcionalmente sustituido	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ sustituido con R ₁ , R _{1'} y R _{1''} . R _{1'} y R _{1''} : Son H R ₁ : Es un grupo aceptor de electrones o un grupo

		donante de electrones como OCH ₃ .
--	--	--

El documento D1 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga taxanos modificados de fórmula (I), con un enlace éter cíclico en los átomos C₇-C₉ y C₇-C₁₀ los cuales tiene una actividad inhibidora significativa de la proliferación celular anormal (páginas 1-6 y página 35 líneas 24-28)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1 consiste en que los compuestos de la invención contienen adicionalmente un grupo enlazante.

El efecto que logra el incluir esta característica es, según lo establecido en la descripción, que el grupo enlazante permite formar un enlace covalente con un agente de unión a la célula y de este modo obtener compuestos más selectivos sin perder su potencial tóxico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar los compuestos revelados en D1 para lograr un enlace eficaz con un agente de unión a la célula".

Sin embargo, la utilización de grupos enlazantes como grupos éter, tiol o disulfuro ya había sido revelada previamente en D2 el cual enseña compuestos taxanos que contienen grupos enlazantes (grupos éter, tiol ó disulfuro) y que se unen eficazmente a un agente de unión a la célula, conservando y en algunos casos mejorando la potencia citotóxica de los taxanos conocidos (página 7 líneas 4-15; página 8 líneas 1-5; página 10 líneas 12-19).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría esta característica de D2 a los compuestos de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

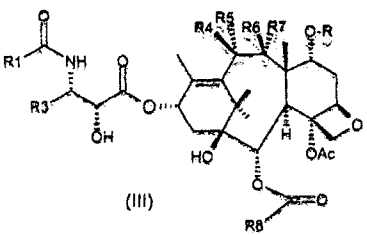
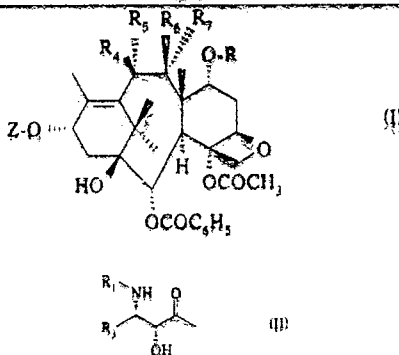
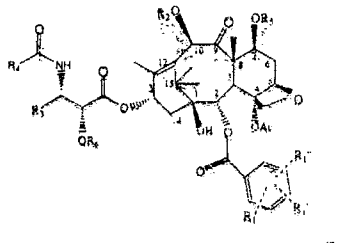
Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-17 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 18-27 consisten en un agente citotóxico que comprende uno o más taxanos enlazados covalentemente con un agente de unión a la célula a través de un grupo enlazante, en el que al menos uno de dichos taxanos es un compuesto representado por la fórmula (III)

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

Características esenciales	D1	D2
 (III)	 (I) (II)	 (II)
Radical	Z: H o un radical de fórmula II	-
R ₁ : -OR ₂ R ₂ : Radical alquilo que tiene de 1-10 átomos de carbono	R ₁ : Alcoxi conteniendo 1-4 átomos de carbono	R ₄ : OC(CH ₃) ₃
R ₃ : Radical heterocíclico ó alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono	R ₃ : Alquenilo lineal o ramificado conteniendo 2-8 átomos de carbono ó heterocíclico aromático que tiene 5 eslabones y uno o varios heteroátomos elegidos entre átomos de Nitrógeno, oxígeno o azufre.	R ₃ : -CH=C(CH ₃) ₂
R ₄ : Hidroxi, alcoxiacetilo, -OCONR ₉ R ₁₀ en la que R ₉ y R ₁₀ son el mismo o diferentes y son alquilo lineal o ramificado	R ₄ : Radical hidroxi, N,N-dialquilcarbamoilo y alcoxiacetilo.	R ₂ : Esteres de 1-10 átomos de carbono y carbamatos CNR ₁₀ R ₁₁ donde R ₁₀ y R ₁₁ son iguales y son alquilo lineal de 1-10 átomos de carbono. R ₂ es un enlazante.
R ₅ es H o forma un enlace éter cíclico junto con R.	R ₅ : Representa un átomo de Hidrógeno ó R y R ₅ forman juntos un enlace.	H
R ₆ : H	R ₆ : H	=O
R ₇ : H o forma un enlace con éter cíclico con R	R ₇ : Forma un enlace con R	R ₅ : Es H ó un enlazante.
R: Forma un enlace (éter cíclico) con R ₇ ó R ₅	R: Con R ₅ ó R ₇ forman juntos un enlace	R ₅ : Es H o un grupo enlazante
R ₈ : Arilo opcionalmente sustituido	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ sustituido con R ₁ , R _{1'} y R _{1''} . R _{1'} y R _{1''} : Son H R ₁ : Es un grupo aceptor de electrones o un grupo donante de electrones como OCH ₃ .
R ₁ , R ₃ o R ₄ son un grupo enlazante.	-	R ₂ , R ₅ o R ₆ son un grupo enlazante

El documento D1 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 18-27 porque divulga taxanos modificados de fórmula (I), con un enlace éter cíclico en los átomos C₇-C₉ y C₇-C₁₀ los cuales tiene una actividad inhibidora significativa de la proliferación celular anormal (páginas 1-6 y página 35 líneas 24-28)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicaciones 18-27 y los compuestos de D1 consiste en que los compuestos de la invención contienen adicionalmente un grupo enlazante y un agente de unión a la célula.

El efecto que logra el incluir esta característica es, según lo establecido en la descripción, que el agente citotóxico que comprende el taxano enlazado a un agente

Expediente 07 057 597 3er Art 45

de unión a la célula es más selectivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar los compuestos revelados en D1 para obtener compuestos taxanos enlazados a un agente de unión a la célula".

Sin embargo, la utilización de grupos enlazantes como grupos éter, tiol o disulfuro ya había sido revelada previamente en D2 el cual enseña compuestos taxanos que contienen grupos enlazantes (grupos éter, tiol ó disulfuro) y que se unen eficazmente a un agente de unión a la célula, conservando y en algunos casos mejorando la potencia citotóxica de los taxanos conocidos (página 7 líneas 4-15; página 8 líneas 1-5; página 10 líneas 12-19) y adicionalmente enseña compuestos citotóxicos que contiene un taxano de fórmula (I) enlazado a un agente de unión a la célula (Documento D2 reivindicaciones 33-43 y descripción páginas 25-35)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría esta característica de D2 a los compuestos de D1 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 18-27 de la solicitud. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9723473	1 - 27	Nivel Inventivo
D2	WO0138318	1 - 27	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

1. El señor solicitante argumenta que "...resulta relevante mencionar que el documento D1 no revela compuestos con sustituyentes que comprenden un grupo disulfuro como grupo enlazador. Por lo tanto, los compuestos reivindicados en la presente solicitud resultan novedosos sobre aquellos revelados en D1 y su novedad no se ve afectada por las revelaciones de dicho documento."

Se aclara que debido a la falta de claridad de la presente solicitud, es difícil establecer de manera adecuada cual es en cada caso el grupo enlazante, sin embargo debido a que en el documento D1 no se hace referencia al uso de grupos enlazantes que permitan formar enlaces covalentes con agentes de unión a la célula, se retira el requerimiento de falta de novedad, pero se mantiene el requerimiento por falta de nivel inventivo.

2. El señor solicitante afirma que el "Este problema es resuelto por los taxanos de la presente solicitud, los cuales comprenden tanto un éter cíclico como un grupo enlazante disulfuro. Se encontró que estos compuestos exhiben una estabilidad in vivo superior comparada con la que proveen los taxanos que tienen un grupo enlazante similar pero sin dicho éter cíclico. Como ejemplo

representativo, se midió la unión y la potencia del conjugado de anticuerpo huC242 con IGT15-075"... Así, se pudo determinar una estabilidad in vivo más larga comparada con la estabilidad que provee el conjugado comparativo huC242, en donde el taxoide tiene un grupo enlazante similar y sin el grupo éter cíclico. Después de 4 días desde la inyección, 13% del conjugado inyectado huC242-IGT 15-075 se encontraba todavía presente comparado contra un 5% para el conjugado comparativo (sin el éter cíclico)".

Se aclara que no se encuentra en la solicitud sustento para tal afirmación del solicitante con respecto a la estabilidad *in vivo* del conjugado huC242-IGT 15-075, adicionalmente el problema enunciado en la descripción no se relaciona con mejorar las propiedades farmacocinéticas de los conjugados formados con taxanos, si no se refiere a lograr compuestos taxanos modificados, que contengan un enlazante y que no pierdan su potencia citotóxica al ser modificados para lograr la unión al agente de unión a la célula, lo cual claramente se logra también con los taxanos revelados en D2 y que no contienen el grupo éter cíclico en los carbonos C₇-C₉ y C₇-C₁₀.

Por otro lado los compuestos taxanos que contienen un grupo éter cíclico en los carbonos C₇-C₉ y C₇-C₁₀ ya habían sido descritos en el documento D1, por tanto una persona de nivel medio versada en la materia se vería motivada por lo revelado en D2, sobre la capacidad de los taxanos de formar conjugados utilizando enlazantes con grupos disulfuro y tiol, a utilizar dichos agentes enlazantes para lograr la unión de los taxanos revelados en D1 a un agente de unión a la célula y de este modo hacerlos más selectivos.

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

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

_____ 26 ENE 2012

Realizado por: Juanita Catalina Rico.

Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso. 