

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2250 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

Señor(a)
FLEXUS BIOSCIENCES, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPUESTOS QUE MODULAN LA ENZIMA OXIDORREDUCTASA INDOLAMINA 2,3-DIOXIGENASA (IDO) Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN LOS COMPUESTOS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2015/059316

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de noviembre de 2015.

PRIORIDAD(ES): US 62/075,678 05/11/2014.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2017/0005218	25 de mayo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0005218	25 de mayo de 2017
	NC2017/0005218	15 de septiembre de 2017
	NC2017/0005218	08 de noviembre de 2018
	NC2017/0005218	13 de marzo de 2019

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 13 de marzo de 2019, bajo el número NC2017/0005218, por ajustarse a los requisitos legales.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 16 del radicado N° NC2017/0005218 del 13 de marzo de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos que modulan la enzima oxidoreductasa indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden los compuestos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto, caracterizado porque tiene la fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

4. De la solicitud de patente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2250 de 5 de abril de 2019

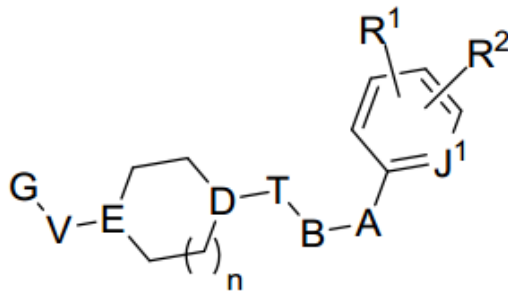
Ref. Expediente N° NC2017/0005218

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es concisa por dos razones:

1) Cuando menciona en las definiciones de las sustituciones de alquilo que: “en donde los sustituyentes opcionales de los radicales alquilo se seleccionan de...”, y define la lista que allí se menciona, pero no se dice nada de los sustituyentes sobre las definiciones de “quinolinilo”, “cicloalquilo” ni “cicloheteroalquilo” y no puede atribuirse esa definición anteriormente mencionada a las estructuras cíclicas y heterocíclicas que no están contempladas en la definición de alquilo, porque son estructuralmente distintas.

2) Porque luego de revisar los compuestos que demuestran actividad en las tablas de las páginas 345 a 353 (clasificados como compuestos tipo A, B y C), se encuentra que únicamente hay sustento de dicha actividad sobre HEK humana IDO-1, de conformidad con las limitaciones que señaló el solicitante en el último pliego reivindicatorio (ejemplos 47 a 57, 59 a 61, 66 a 72, 75 a 81, 84, 86 a 90, 163, 164a - d, 165a – d, 176, 178, 194 a 196, 202, 203a – d, 226, 230, 232 a 258) cuando:

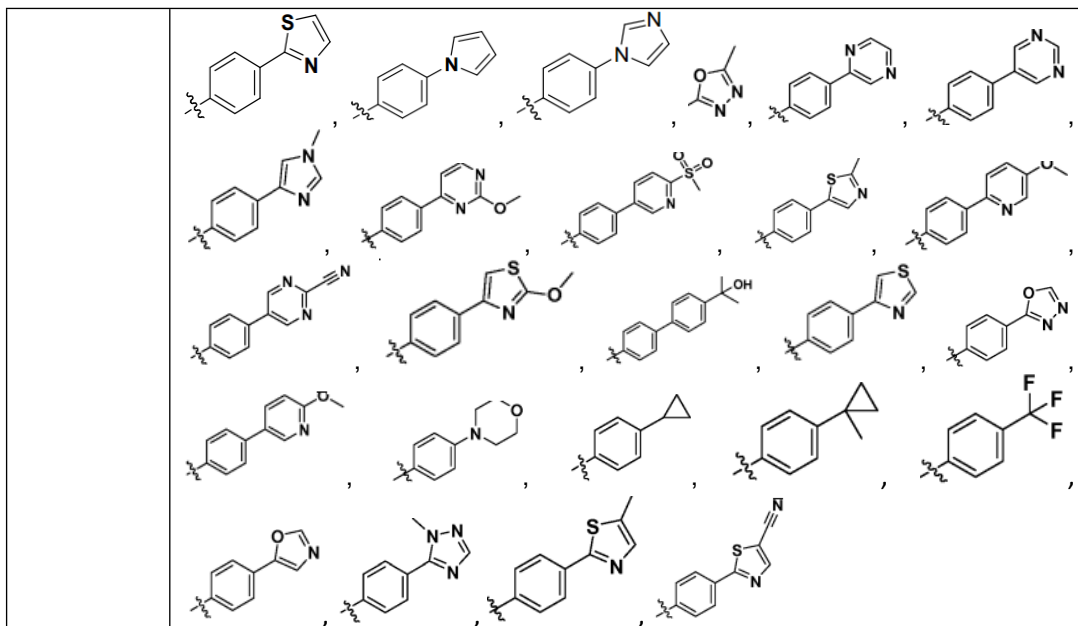


D	N, C, -CH(OH)-
E	N, C
n	1
V	Enlace
G	Quinolinilo, por lo que estaría sustentado solamente:
T	-C(CH3)H-, -CH(CH2CH3)-
B	NH
A	-C(O)-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2250 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005218



Se requiere ajustar la materia de las reivindicaciones de conformidad con el sustento del capítulo descriptivo.

Tal como se mencionó en el segundo examen de fondo, las reivindicaciones 10 a 16 no son claras ni concisas cuando mencionan: “y al menos un agente terapéutico adicional, en donde el al menos un agente terapéutico adicional es un agente inmunooncológico”, “caracterizada porque el agente inmunooncológico es seleccionado del antagonista de CTLA-4, un antagonista de PD1, un antagonista de PD-L1, un antagonista de LAG-3, un agonista de CD137, un agonista de GTR, un agonista de OX40, un antagonista de OX40L, un agonista o antagonista de CD40, un agonista de CD27, un antagonista de BTLA, un antagonista de TIM-3, un antagonista de A2aR, un antagonista de receptor de inhibidor asesino, o un anticuerpo B7H3”, “que además comprende al menos un agente quimioterapéutico”, “en combinación adicional con al menos un agente quimioterapéutico”, “caracterizada porque el agente inmunooncológico es BMS986016, BMS-936559, urelumab, BMS-986153, o BMS-986156”, “caracterizada porque el agente inmunooncológico es tremelimumab, pembrolizumab, MEDI-0680, pidilizumab, MPDL3280A, durvalumab, MSB0010718C, IMP-731, IMP-321, PF05082566, TRX-518, MK-4166, MEDI-6383, MEDI-6469, RG-7888, lucatumumab, dacetuzumab, varlilumab o MGA271”, respectivamente, ya que al pretender proteger todas estas familias de compuestos se podrían presentarse múltiples opciones de diferentes composiciones que no tienen sustento en la descripción. Se requiere delimitar la invención de acuerdo a lo sustentado en el capítulo descriptivo o eliminar dichas referencias del pliego reivindicatorio.

4.2 Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal)

- La descripción de la presente solicitud no es clara, porque en la página 345 señala que: “Los compuestos con una IC₅₀ mayor que 50 nM se muestran con (+), compuestos con una IC₅₀ inferior a 50 nM se muestran con (++) y aquellos con una IC₅₀ inferior a 5 nM se muestran con (+++)”, pero posteriormente viene la tabla y allí los compuestos no están definidos como se dice anteriormente sino con valores de “A<0.05, b<0.250, c<2.0” y no se describe esos números en qué unidades de medidas están. Inclusive la tabla contiene algunas letras de las cuales tampoco se encuentra definición, como por ejemplo V y Nt. Por lo anterior,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2250 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

parece que se cometen varios errores en la tabla y se requiere realizar las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de patente de la cual se invoca prioridad: 5 de noviembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Presentación
D7	WO2007095050	"N-Hydroxyguanidines as modulators of indoleamine 2,3-dioxygenase"	23/Agosto/2007

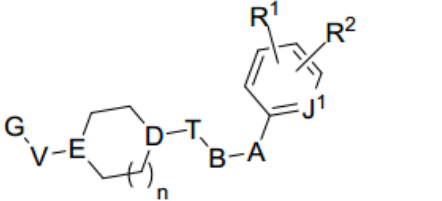
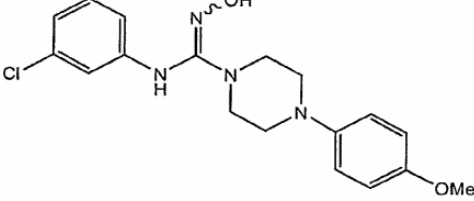
D7¹ divulga (resumen) compuestos derivados de N-hidroxiguanidinas, como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en "*Un compuesto, caracterizado porque tiene la fórmula (I).*" ver definiciones en el pliego reivindicatorio (Radicado No. NC2017/0005218, del 13 de marzo de 2019).

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

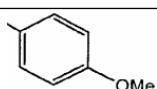
Características esenciales	D7
 (I)	 (pág. 30)
R ¹ es H; R ² es halógeno	H; Cl.
J ¹ es CH	CH
A es -CO-	No menciona sino >CN(OH)
B es -NH-	-NH-
T es CR ₃ R ₄	enlace
n es 1	1
D y E son N	N
V es un enlace	enlace

¹URL:https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2007095050A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20070823&DB=EPODOC&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2250 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

G es arilo opcionalmente sustituido	
-------------------------------------	--

D7 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de N-hidroxiguanidinas, como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y los compuestos de D1, consiste en el enlazador A-B-T.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) revelados en D7, para obtener otros alternativos a los conocidos en el estado del arte?

Así las cosas, D7 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. Dicho documento divulga compuestos derivados de N-hidroxiguanidinas, como moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos, en donde en lugar de un átomo de oxígeno, se encuentra el nitrógeno que se enlaza con la fracción OH. La presente solicitud no muestra mejores resultados de actividad que la señalada en D7, en donde se encontraron valores inferiores en IC₅₀ a 100µM dado que la tabla de ensayos del capítulo descriptivo (pág. 345 en adelante) no permite determinarlo.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los las sustituciones de los compuestos de D7, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido “proponer” cualquier modificación en dichos sustituyentes, como una alternativa 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 16 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D7	WO2007095050	1 a 16	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto al estudio de novedad y nivel inventivo.

El señor solicitante menciona que con las modificaciones propuestas, se supera el requisito de novedad, por encontrarse diferentes los sustituyentes ahora reclamados. En cuanto al nivel inventivo señala que también con las modificaciones propuestas no

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2250 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

se afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en dicho documento. Señala que D7 no ofrece ninguna sugerencia o enseñanza de que el CN(OH) del grupo de hidroxiguanadina como un sustituyente pueda modificarse o reemplazarse fácilmente, cada compuesto reivindicado y ejemplificado en D7 contiene, como mínimo, una hidroxiguanadina con un grupo CN (OH) (por favor ver, por ejemplo, la reivindicación 1 y los ejemplos 1-19). En ninguna parte del documento D7 se sugiere que las modificaciones al grupo CN (OH) fueran deseables o efectivas. Menciona que D7 no proporciona datos, *in vitro* o de otro tipo, para respaldar la hipótesis de que los compuestos de hidroxiguanadina descritos en realidad inhiben la IDO y que dado el enlazador específico no habría sido obvio llegar a la presente invención a partir del arte previo señalado, razón por la que indica que sí se cumpliría el requisito de nivel inventivo.

Respuesta de la Oficina

Frente a dichos argumentos, esta Oficina le aclara a la solicitante lo siguiente:

1) En cuanto a la Novedad: Al observar el último pliego reivindicatorio, le asiste la razón al solicitante en cuanto a que ahora sí se cumple dicho requisito.

2) En cuanto al requisito de Nivel Inventivo: En este punto es muy importante señalar, que luego de revisados los ejemplos y la tabla de resultados de actividad de los compuestos de la presente invención, encontramos diferentes inconsistencias y por tanto no se puede atribuir una ventaja técnica a la presente solicitud, por sobre lo revelado en D7. En primer lugar y de conformidad con lo señalado en el numeral 4.2 del presente requerimiento, la descripción presenta varias inconsistencias, porque en la página 345 señala que: “*Los compuestos con una IC₅₀ mayor que 50 nM se muestran con (+), compuestos con una IC₅₀ inferior a 50 nM se muestran con (++) y aquellos con una IC₅₀ inferior a 5 nM se muestran con (+++)*”, pero posteriormente viene la tabla y allí los compuestos no están definidos como se dice anteriormente, sino con valores de “*A<0.05, b<0.250, c<2.0*” y no se describe esos números en qué unidad de medida están. Inclusive la tabla contiene algunas letras de las cuales tampoco se encuentra definición, como por ejemplo V y Nt. Así las cosas, no hay manera de comparar los resultados de la presente solicitud, frente a los encontrados en D7, en donde en sus ensayos se encontraron datos de actividad reportados para IC₅₀ inferiores a 100 µM. En segundo lugar, no hay evidencia de que el enlazador A-B-T sea el que le proporcione alguna ventaja técnica a la presente solicitud, por encima de lo que se conoce en el estado del arte. Vale la pena insistir, en que los compuestos de D7, se consideran muy cercanos a la presente invención, porque además de presentar actividad similar, tienen estructuralmente gran cantidad de similitudes y la diferencia encontrada es fácilmente modificable para cualquier persona medianamente versada en la materia.

Como se mencionó en los primeros exámenes de fondo, las modificaciones de los sustituyentes de compuestos conocidos por su actividad o mecanismo de acción, son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de los sustituyentes, como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2250 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

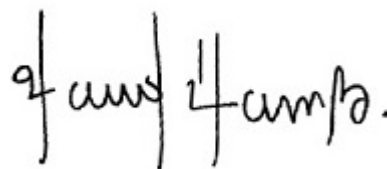
², es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, en anillos o en la posición de éstos se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. En la presente invención se propone una modificación estructural que simplemente consiste en reemplazar un enlazador A-B-T, pero que, como se mencionó anteriormente, al no existir una comparación entre el estado del arte y la presente invención se consideran variaciones estructurales de rutina y no se cumple el requisito de nivel inventivo.

No se evidencia un efecto técnico sorprendente, superior o inesperado de los compuestos de la presente invención, sobre los compuestos del estado del arte, porque no hay una comparación que evidencie que este tipo de agentes antiproliferativos presentan datos de actividad que no se conocía en el estado del arte.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

² **Silverman, R. B.**, “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2250 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0005218		1°		2°		3°	x	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2015/059316		5 de noviembre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
5 de noviembre de 2014				x					
Solicitante									
FLEXUS BIOSCIENCES, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 16
Palabras clave utilizadas	oxidoreductase enzyme indoleamine; 2,3- dioxygenase; Cancer; immune-related disorders; VIH.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/16, C07C 13/02, C07C 13/16.
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado(²)
SIPI			-	-	
ISA			-	-	
EPO	US2003190298	09/Octubre/2003	N/A	N/A	A
	US2013197095	01/Agosto/2013	N/A	N/A	A
	WO2004054974	01/Julio/2004	N/A	N/A	A
	WO2009052320	23/Abril/2009	N/A	N/A	A
	EP1781656	19/Diciembre/2007	N/A	N/A	A
	US20110218183	08/Septiembre/2011	N/A	N/A	A
	WO2007095050	23/Agosto/2007	1 a 16	(pág. 30 y ensayos A – E)	X,Y
USPTO			-	-	
Patbase			-	-	
Orbit			-	-	
Epoquenet			-	-	
Espacente			-	-	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2250 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005218

Googlepatent			-	-	
Invenes			-	-	
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
Fecha del reporte de búsqueda: 26/03/2019					
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZALEZ					