

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2252 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005452

Señor(a)
FLEXUS BIOSCIENCES, INC.

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

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2015/059311

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de noviembre de 2015.

PRIORIDAD(ES): US 62/075,671 05/11/2014.

US 62/098,022 30/12/2014.

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	NC2017/0005452	31 de mayo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0005452	31 de mayo de 2017
	NC2017/0005452	05 de junio de 2017
	NC2017/0005452	20 de septiembre de 2017
	NC2017/0005452	07 de noviembre de 2018
	NC2017/0005452	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 NC2017/0005452, 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 19 del radicado N° NC2017/0005452 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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2252 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005452

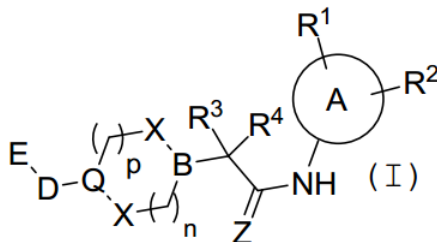
Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto, caracterizado porque tiene la fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es concisa por tres razones:

- 1) Cuando menciona en las definiciones de las sustituciones de alquilo que: “donde los sustituyentes opcionales para los radicales alquilo son seleccionados de...”, y define la lista que allí se menciona, pero no se dice nada de los sustituyentes sobre las definiciones de “cicloalquilo”, “cicloheteroalquilo” ni “heteroarilo bicíclico fusionado” 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 se desconoce el número de heteroátomos y la clase de los mismos, en la definición: “heteroarilo bicíclico fusionado”, que no está señalada en ninguna parte de la reivindicación 1.
- 3) 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 58 a 80, 82, 83 a 89, 113 a 125, 136 a 142, 152a a 152d, 153, 154, 229 a 233, 238 a 243) cuando:

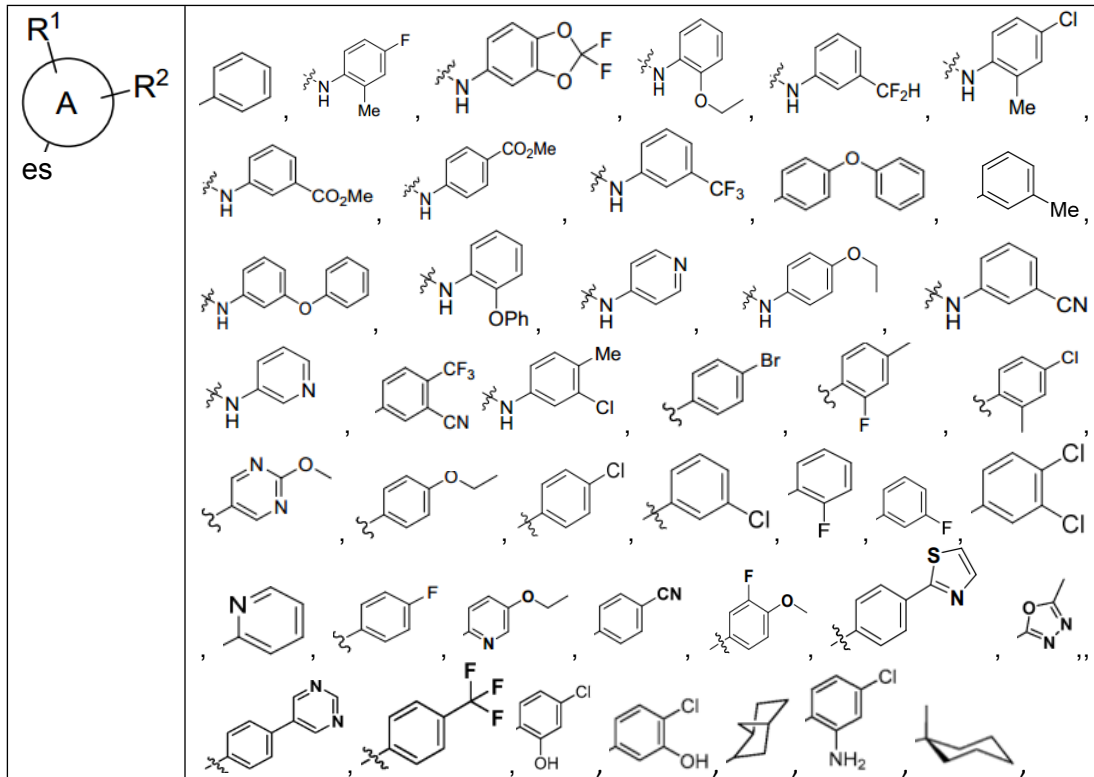


X es	-CHR ⁵
p es	1
n es	1
B es	-C(OR ^{5a}), o -C(R ^{3a}), donde R ^{3a} es F, CH ₃ y R ^{5a} es H
Z es	O
Q es	N, -CR ⁶
D es	Enlace, -O-
R ³ es	H, alquilo C ₁ -C ₆ ,
R ⁴ es	H, alquilo C ₁ -C ₆ ,
E es	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2252 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005452



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 reivindicación 13 a 19 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 GITR, 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”, “caracterizada porque el agente inmunooncológico es ipilimumab”, “caracterizada porque el agente inmunooncológico es nivolumab”, “que comprende adicionalmente 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.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2252 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005452

encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Presentación
D4	WO2007095050	“N-Hydroxyguanidines as modulators of indoleamine 2,3-dioxygenase”	23/Agosto/2007
D5	WO2014150677	“Inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase (ido)”	25/Septiembre/2014

D4¹ divulga (resumen) compuestos derivados de N-hidroxiguanidinas, como moduladores de indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como a composiciones y métodos farmacéuticos de los mismos.

D5² divulga compuestos que modulan o inhiben la actividad enzimática de indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para tratar trastornos proliferativos, tales como cáncer, infecciones virales y / o enfermedades autoinmunes que utilizan los compuestos de la invención.

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. NC2017/0005452, del 13 de marzo de 2019).

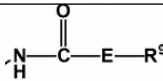
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D4	D5
(I)	I (reivindicación 1)	(I) (reivindicación 1)
A es fenilo	Ar es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos	W, Y y V son C(R ¹⁰)(R ¹¹)(R ¹²) =H
R ¹ y R ² son H o halógeno	H	No menciona
Z es O	No menciona sino N(OH)	
R ³ y R ⁴ son H	No menciona	E es CH ₂
B es -C(OR ^{5a}), o -C(R ^{3a});	No menciona	R ⁹ es cicloalquilarilo opcionalmente sustituido
X es CH(R ⁵) donde R ⁵ es H	R ^A y R ^B junto al nitrógeno al que están ligados forman un anillo heterocicloalquilo de 4	No menciona

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2252 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005452

	a 20 miembros sustituido con Cy ²	
Q es N	N	
D es un enlace	enlace	E es CH ₂
E es un heteroarilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido de 9 o 10 elementos	Cy ² es un heteroarilo	R ⁹ es cicloalquilarilo opcionalmente sustituido

D4 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 D4, consiste en el enlazador de amida donde Z es O seguido de una fracción alquilo CH₂ y en el carbono como átomo de la opción B.

No se observa un efecto técnico asociado a esta diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos revelados en D4, para obtener moduladores de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), alternativos a los conocidos en el estado del arte?

Por su parte, D5 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. Dicho documento divulga compuestos que modulan o inhiben la actividad enzimática de indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos para tratar trastornos proliferativos, tales como cáncer, infecciones virales y / o enfermedades autoinmunes que utilizan los compuestos de la invención. En el documento D5 se enseña un enlazador tipo amida unido a una fracción CH₂ y el sustituyente R⁹ puede ser un cicloalquilarilo, que tiene un átomo de carbono enlazando la fracción CH₂.

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar las enseñanzas relacionadas con el enlazador de alquilamida, y el cicloalquilo de R⁹ de D5, habría podido “adicionarlo” en los compuestos de D4, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que la reivindicaciones dependiente 2 a 19 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tampoco cumple 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
D4	WO2007095050	1 a 19	Nivel Inventivo
D5	WO2014150677	1 a 19	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2252 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005452

Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo.

El señor solicitante menciona que el documento D4 divulga compuestos de hidroxiguanidina para uso como moduladores de IDO. Mientras que la reivindicación 1 requiere que Z sea O seguida por una fracción alquilo CH_2 , D4 requiere un enlazador de hidroxiguanidina con un grupo $\text{CN}(\text{OH})$ conectando a cualquier extremo de los dos N. Señala que aunque D4 describe varios ensayos (ver Ejemplos A-E), D4 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. Contrario a la caracterización hecha por el examinador respecto al grupo hidroxiguanidina como un sustituyente que puede ser modificado para alcanzar el compuesto reivindicado, cada uno de los compuestos reivindicados y ejemplificados en D4 contienen, como mínimo, una hidroxiguanidina (ver por ejemplo, reivindicación 1 y ejemplos 1-19). El documento D4 en ninguna parte sugiere que modificaciones al grupo hidroxiguanidina serían deseables o efectivas. De hecho, semejante sugerencia sería inconsistente con objeto principal de D4, el cual consiste en proporcionar "N-hidroxiguanidinas como moduladores de indoleamina 2,3-dioxigenasa." (Ver título de D4). Por lo tanto, en ausencia de motivación para modificar la hidroxiguanidina en D4, cualquier divulgación de un enlazador de alquilamida en D5 es inocuo. Posteriormente menciona, que a pesar de lo anterior, el solicitante llama la atención de este Despacho al hecho de que la presente divulgación reporta datos de actividad in vitro que respaldan el género reivindicado. Por ejemplo, la Tabla X en el Ejemplo 252 de la Descripción demuestra que los compuestos reivindicados tienen actividad in vitro contra HEK humana IDO-1. Por las anteriores razones señala que la presente solicitud sí cumple el requisito de nivel inventivo.

Respuesta de la Oficina

Frente a dichos argumentos, esta Oficina se permite indicar lo siguiente:

1) Luego de revisar la tabla que reporta los datos de actividad HEK Humana IDO-1, de la página 279 a la página 384, encontramos que de conformidad con el último pliego reivindicatorio, no todas las definiciones allí adicionadas encuentran sustento de actividad en el capítulo descriptivo. Tal como se señaló en el numeral tercero del presente requerimiento, únicamente existe sustento de actividad para los compuestos que allí se mencionan, cuyos sustituyentes también se describieron. La reivindicación 1 del presente requerimiento contempla materia demasiado amplia que no está ensayada o probada, y que debería ser excluida por no encontrar los requerimientos señalados en la decisión 486, particularmente en lo relacionado con el requisito de nivel inventivo. Si bien es cierto que existen diferentes compuestos que sí demostraron actividad enzimática de indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), no puede atribuirse ese efecto a toda la amplitud de materia que reclama el solicitante y por esta razón no cumple el requisito de nivel inventivo. En segundo lugar, tal como se mencionó en el anterior examen de fondo, el requisito de nivel inventivo se evalúa revisando tanto los ejemplos y ensayos presentados en la descripción, así como observando la diferencia entre la descripción y el estado del arte cercano. Así las cosas, en este punto es necesario aclararle al solicitante, que los compuestos de D4, se consideran los más cercanos a la presente invención, porque además de presentar actividad sobre la misma diana farmacológica, tienen estructuralmente gran cantidad de similitudes y la diferencia encontrada es subsanada con las sustituciones propuestas con el documento D5. 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



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2252 de 5 de abril de 2019

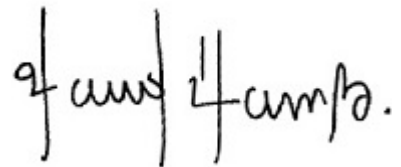
Ref. Expediente N° NC2017/0005452

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



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2252 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005452

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0005452		1°		2°		3°	x	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2015/059311		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 19
Palabras clave utilizadas	oxidoreductase enzyme indoleamine; 2,3- dioxxygenase; Cancer; immune-related disorders; VIH.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/4375, A61K 31/4709, A61K 31/496
	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	WO2006135721	21/Diciembre/2006	N/A	N/A	A
	WO2007072017	28/Junio/2007	N/A	N/A	A
	CN102108078	29/Junio/2011	N/A	N/A	A
	WO2007095050	23/Agosto/2007	1 a 19	Reivindicación 1 y ejemplos A-E	Y
	WO2014150677	25/Septiembre/2014	1 a 19	Reivindicación 1	Y
USPTO			-	-	
Patbase			-	-	
Orbit			-	-	
Epoquenet			-	-	
Espacente			-	-	
Googlepatent			-	-	
Invenes			-	-	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2252 de 5 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005452

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.</i>	
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: 27/03/2019	
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZALEZ	