

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2370 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

Señor(a)
BAYER AS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “**COMPLEJOS RADIOFARMACÉUTICOS**”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2015/079773.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de diciembre de 2015.
PRIORIDAD: GB 1422512.2 del 17 de diciembre de 2017.

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones al capítulo reivindicatorio radicadas el 27 de febrero de 2019, bajo el número NC2017/0005975, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 8 del radicado N° NC2017/0005975 del el 27 de febrero de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de compuestos dirigidos a dianas específicas que permitan administrar torio-227 como un radiofármaco emisor de partículas alfa, de acción prolongada por acción de radionucleídos hijos y que sea tolerable por el organismo.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un complejo que comprende una porción quelante de un ión de torio-227 y otra porción que comprende un anticuerpo unidos por un enlazador, además de los métodos de preparación y las composiciones que los comprenden.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0005975 del el 27 de febrero de 2019, solicitó la modificación del título a: “COMPLEJO DE TORIO 227 DIRIGIDO A TEJIDO QUE COMPRENDE UN QUELANTE OCTADENTADO, FORMULACIÓN FARMACÉUTICA Y CONJUNTO DE COMPONENTES QUE LO COMPRENDEN”, la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2370 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

cual no se acepta porque no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión. El compuesto que divulga la solicitud presenta grupos quelantes 1-metil-2-oxopiridina, los cuales son una característica técnica esencial de la invención, por tanto, debe estar incorporados en el título. Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere el título siguiente: “COMPLEJO DE TORIO DIRIGIDO A TEJIDO QUE COMPRENDE UN QUELANTE OCTADENTADO DERIVADO DE 1-METIL-2-OXOPIRIDINA, FORMULACIÓN FARMACÉUTICA Y CONJUNTO DE COMPONENTES QUE LO COMPRENDEN”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque menciona la preferencia por el compuesto “AGC0019” pero este código no corresponde a una descripción estructural o nombre químico de compuesto que se desea proteger. Se sugiere caracterizar un compuesto por su fórmula estructural o por su nombre químico de acuerdo a las indicaciones de la IUPAC. La reivindicación también caracteriza el complejo de torio porque comprende una “*porción de direccionamiento*” que es definida por el receptor al que se une, pero este no corresponde a una característica estructural sino a la función. De acuerdo a la descripción, la “*porción de direccionamiento*” hace referencia a un anticuerpo y por tanto, debe ser definido por la secuencia de la cadena pesada y liviana. Finalmente, la redacción no permiten entender con claridad que Rc es el enlazador entre el anticuerpo y el grupo quelante y que este es seleccionado de EDC, DIC o DCC. Se sugiere hacer las respectivas correcciones.
- La reivindicación 2 no es clara porque la expresión “*por lo menos*” es una expresión imprecisa. Adicionalmente la reivindicación menciona “*Una porción de direccionamiento*” haciendo relación a un anticuerpo dirigido contra mesotelina, el cual es descrito como una selección de cadenas pesadas y livianas. Se recuerda que un anticuerpo esta comprendido por una cadena pesada y una liviana únicas que forman una sola entidad, por tanto, no puede ser caracterizado como una selección de secuencias. Se sugiere caracterizar cada anticuerpo por sus secuencias de cadena pesada y liviana.
- La reivindicación 6 no es clara porque menciona “*un conjunto de componentes*”, esta definición no permite entender el objeto de la invención que se desea proteger. No se puede entender si reivindicación intenta proteger un grupo de reactivos para la preparación del complejo reclamado en la reivindicación 1 o una composición. Se sugiere hacer las respectivas aclaraciones.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 17 de diciembre de 2014 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013167754	“Radio-Pharmaceutical Complex”	14 de noviembre de 2013
D2	WO2011098611	“Alpha Emitting Complex”	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2370 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

		18 de agosto de 2011
--	--	----------------------

El documento D1¹ divulga complejos dirigidos a tejidos que comprende un residuo de ligante con cuatro HOPO y un ion de torio (resumen).

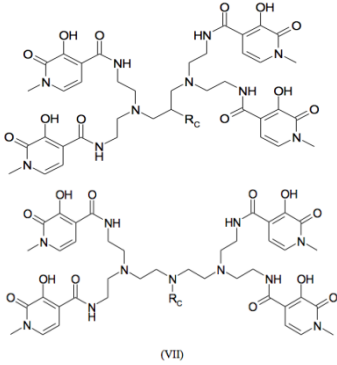
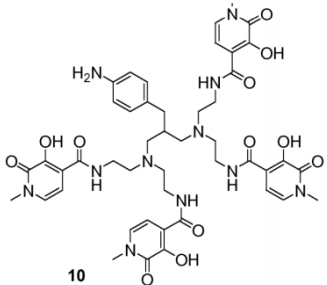
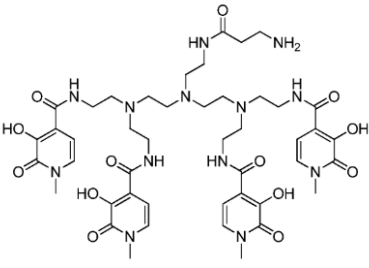
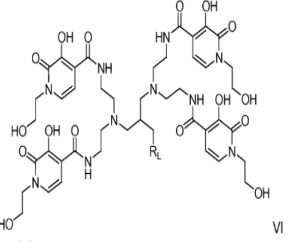
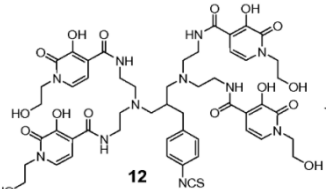
El documento D2² divulga complejos dirigidos a tejidos que comprende un residuo de ligante octadentado y un ion de torio (resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un complejo de torio dirigido a tejido que comprende un quelante octadentado de fórmula (VIb) o (VII)...”
(Radicado N° NC2017/0005975 del el 27 de febrero de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D1
Un complejo de torio dirigido a tejido que comprende un quelante octadentado de fórmula (VIb) o (VII) b) o (VII):  en donde RC es una porción de acoplamiento unida por un grupo amida a una porción de direccionamiento a tejido	Un complejo dirigido a tejido que comprende un residuo que de dirección a tejido, un ligando octadentado que contiene hidroxipridinona y un ión emisor alfa de Torio (reiv. 1)  (compuesto 10 pág. 34)  (Compuesto 7 pág. 39)	Un complejo dirigido a tejido que comprende un residuo que de dirección a tejido (Reiv. 1) formula VI:  (reiv. 9)  (comp. 12 pág. 35)
una porción de direccionamiento que comprende por lo menos un péptido o proteína que tiene afinidad de unión por el receptor CD22, Mesotelina, HER-2 o PSMA	Trastuzumab (reiv. 1 ejemplo 8 pág. 44)	Un residuo de dirección al receptor CD22 (reiv. 1)

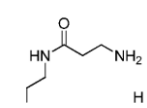
¹<https://patents.google.com/patent/WO2013167754A1>

²<https://patents.google.com/patent/WO2011098611A2>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2370 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

que comprende por lo menos una porción amina por medio de por lo menos 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC)	 (compuesto 10 pág. 34)	Residuos de acoplamiento DIC y DCC (pág. 37)
el ion 4+ de un radionucleido de torio emisor alfa tal como ²²⁷ Th	Un ión de ²²⁷ Th ⁴⁺ (reiv. 7)	Un ión ²²⁷ Th ⁴⁺ (reiv. 8)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un complejo dirigido a tejido que comprende un residuo que de dirección a tejido, un ligando octadentado que contiene hidroxipiridinona y un ión emisor alfa de Torio (reiv. 1). Donde el residuo de dirección a tejido es trastuzumab (reiv. 1 ejemplo 8 pág. 44)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D2 consiste en que el uso de enlazadores (DIC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC).

El efecto que se logra al incluir enlazadores N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) es aumentar la estabilidad de los compuestos radiofarmacéuticos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D2 con el fin de aumentar su estabilidad?

Sin embargo, el incluir enlazadores N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) para aumentar la estabilidad de complejos, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere a un complejo dirigido a tejido que comprende un residuo que de dirección a tejido (Reiv. 1 y 9) que comprende residuos de acoplamiento DIC y DCC (pág. 37)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir enlazadores N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) del documento D1 en el compuesto de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013167754	1 a 8	Nivel inventivo
D2	WO2011098611	1 a 8	Nivel inventivo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2370 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que las estructuras preferidas de D1 contenían grupos de 3,2-hidroxipiridinona y emplearon el resto de isotiocianato como la química de acoplamiento preferida al componente de anticuerpo como se muestra en el compuesto ALG-DD-NCS. Dice el solicitante que aunque el enlace tiourea formado en estos conjugados es razonablemente estable, se ha informado que los conjugados de anticuerpos preparados a partir de isotiocianatos fluorescentes se deterioran con el tiempo. Por otra parte, dice el solicitante que la tiourea formada por la reacción del isotiocianato de fluoresceína con aminas también es susceptible de convertirse en guanidina en condiciones básicas.

Se aclara que el documento D1 divulga el compuesto el compuesto 7 (pág. 39) que comprende el enlazador 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicho compuesto se acopla a anticuerpos dirigidos a tejidos específicos. El documento enseña que el ejemplo específico ALG-DD-NCS, pero sus enseñanzas no se limitan solo él, sino que incluye enlazadores de la familia de las carboimidias. Los enlazadores tipo carboimidias son ampliamente conocidos en el estado de la técnica, incluyendo las ventajas e cuanto a la estabilidad química³.

Argumentos respecto a D2

Dice el solicitante que el documento D2 divulga ligandos que comprende grupos hidroxialquilo, los cuales producen múltiples reacciones competitivas que conducen a una mezcla compleja de productos a través de reacciones de esterificación. Por lo mencionado arriba el solicitante afirma que los ligandos de D2 se deben acoplar a la proteína que se dirige al tejido a través de químicas alternativas como el isotiocianato, dando un conjugado de tiourea menos estable como se describe anteriormente. Adicionalmente el solicitante afirma que la presente invención establece que mediante la formación de un complejo de direccionamiento de tejidos mediante el acoplamiento de quelantes específicos a las porciones de direccionamiento apropiadas, seguido de la adición de un ion torio emisor de alfa, se puede generar un complejo rápidamente, en condiciones suaves y por medio de una porción de enlace que permanece más estable al almacenamiento y a la administración del complejo

Se aclara que el tal como se mostró en el análisis de nivel inventivo, el documento D2 enseña el uso de enlazadores N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o N,N'-diciohexilcarbodiimida (DCC), que aportan la solución a problema de la estabilidad de los complejos. Por lo anterior, la invención carece de nivel inventivo, tal como se demostró anteriormente.

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.

3 HERMANSON, Greg T. *Bioconjugate techniques*. Academic press, 2013. Pág. 259



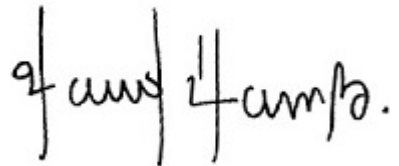
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2370 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

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° 2370 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0005975		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2015/079773		15 de diciembre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
17/12/2014				X					
Solicitante									
BAYER AS									
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 8
Palabras clave utilizadas	HOPO, TORIO, LIGANDO HYDROXYPYRIDINONE, ANTIBODY TISSUE
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K, A61P
	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⁾
ISA	WO2013167754 WO2011098611		1-8 1-8	Compuesto 7 pág. 39 comp. 12 pág. 35	Y Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(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.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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					

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2370 de 9 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
Fecha del reporte de búsqueda: (27/03/2019)
Examinador: JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA