

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4252 de 7 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

Señor(a)

INDIANA UNIVERSITY RESEARCH & TECHNOLOGY CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“MÉTODOS PARA INHIBIR GENES DE SEÑALIZACIÓN POR HIPOXIA EMPLEANDO APE-1/REF-1 COMO OBJETIVO”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/030904

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de mayo de 2016.

PRIORIDAD(ES): US 62/164,795 21 de mayo de 2015

US 62/307,000 11 de marzo de 2016

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 radicadas el 20 de noviembre de 2018, bajo el número N° NC2018/0012445, 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° NC2018/0012445 del 20 de noviembre de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de interferir selectivamente con la función redox APE-1/Ref-1, y adicionalmente con la señalización mediada por HIF-1 α , lo que conduce a una supervivencia e invasión disminuida de células tumorales expuestas a condiciones hipóxicas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de ácido 3-[(5-(2,3-dimetoxi-6-metil-1,4-benzoquinoil))-2-nonil-2-propenoico, su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato farmacéuticamente aceptable, que inhibe selectivamente la función redox de APE-1/Ref-1, y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor del transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT-3), un inhibidor de la Quinasa de Janus (JAK), un inhibidor de anhidrasa carbónica IX (CA9), un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R) y sus combinaciones.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4252 de 7 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque define una composición farmacéutica en términos de que esta comprende una “cantidad efectiva” de ácido 3-[(5-(2,3-dimetoxi-6-metil-1,4-benzoquinolil)-2-nonil-2-propenoico (APX3330), lo cual hace referencia al régimen de dosificación de dicho componente activo, y por lo tanto, entra en el campo de la excepción a la patentabilidad que contempla el art. 20 lit (d) D 486. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias, y eliminar dicha referencia.
- La reivindicación 1 no es clara porque el término: “al menos”, es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminar dicha referencia y definir la composición farmacéutica en términos de sus características técnicas esenciales, es decir, indicando sus componentes o ingredientes activos y excipientes en las cantidades y proporciones específicas propias de dicha composición.
- La reivindicación 1 no es concisa ni presenta sustento en la descripción que evidencie el desarrollo de una composición farmacéutica que comprenda APX3330 y un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Adicionalmente, el indicar que comprende un inhibidor del VEGF, abarca un sinnúmero de compuestos no determinados los cuales aún no han sido contemplados ni explorados por el solicitante. Por lo tanto, no es posible distinguir la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las composiciones farmacéuticas producidas y evaluadas que presentan suficiencia en la descripción.
- Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras porque mencionan un compuesto inhibidor STAT3 denominado “DR4-89”, que corresponde a una nomenclatura arbitraria que no es posible identificar ni diferenciar del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- Las reivindicaciones 1, 4, 7 y 8 no presentan sustento en la descripción que evidencie el desarrollo de una composición farmacéutica que comprenda APX3330 y un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: i) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R) seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, ziv-aflibercept, recentin, pazopanib, sorafenib, malato de sunitinib, ramucirumab, regorafenib y sus combinaciones; ii) un inhibidor STAT3, seleccionado del grupo que consiste en el ácido 2-hidroxi-4-(((4-metilfenil)sulfonilo)acetil)amino)-benzoico/S3I-201, 6-nitrobenzo[b]tiofeno-1,1-dióxido/estático, OCHROMYCINONE, ácido 4-[(4-ciclohexilfenil)metil 1] [2- [metil[(2, 3, 4, 5, 6 -

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4252 de 7 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

pentafluorofenil)sulfonil]amino]acetil]amino]-benzoico (SH-4-54), -(4-Ciclohexilbencil)-2-(2,3,4,5,6-pentafluoro-Nmetilfenilsulfonamido) acetamido)-2-hidroxibenzoico (BP-1-102) y PGS2-002; y iii) un inhibidor de la Quinasa de Janus (JAK) seleccionado del grupo que consiste en Erlotinib, LY3009104, Tofacitinib, Baricitinib, CYT387, Filgotinib, Lestaurtinib, Pacritinib y sus combinaciones. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las composiciones farmacéuticas producidas y evaluadas que presentan suficiencia en la descripción.

3.2. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), ya que no presenta pruebas técnicas (Ejemplos 1 a 4 – Radicado N° NC2017/0011813 del 21 de noviembre de 2017) que evidencie el desarrollo de una composición farmacéutica que comprenda APX3330 y un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: i) un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); ii) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R) seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, ziv-aflibercept, recentin, pazopanib, sorafenib, malato de sunitinib, ramucirumab, regorafenib y sus combinaciones; iii) un inhibidor STAT3, seleccionado del grupo que consiste en el ácido 2-hidroxi-4-(((4-metilfenil)sulfonilo)acetil)amino)-benzoico/S3I-201, 6-nitrobenzo[b]tiofeno-1,1-dióxido/estático, OCHROMYCINONE, ácido 4-[[[(4-ciclohexilfenil)metil 1] [2- [metil[(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)sulfonil]amino]acetil]amino]-benzoico (SH-4-54), -(4-Ciclohexilbencil)-2-(2,3,4,5,6-pentafluoro-Nmetilfenilsulfonamido) acetamido)-2- hidroxibenzoico (BP-1-102) y PGS2-002; y iv) un inhibidor de la Quinasa de Janus (JAK) seleccionado del grupo que consiste en Erlotinib, LY3009104, Tofacitinib, Baricitinib, CYT387, Filgotinib, Lestaurtinib, Pacritinib y sus combinaciones. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

Por otro lado, la descripción de la invención no es clara ya que hace referencia a un compuesto inhibidor STAT3 denominado “DR4-89”, el cual no es posible identificar ni diferenciar del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

4. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es una composición que comprende el ácido 3-[(5-(2,3-dimetoxi-6-metil, 4-benzoquinoil)]-2-nonil-2-propiónico o “APX3330”, y al menos un agente terapéutico adicional que inhibe selectivamente la función redox de APE-1/Ref-1, y se encuentra

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4252 de 7 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos Cardoso A., *et al.*, 2012 y US/2015/018355.

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** composición que comprende APX3330 y el inhibidor del transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT-3), PG-S3-001 (Reivindicaciones: 1 parcialmente y 2).
- **Grupo inventivo 2:** composición que comprende APX3330 y el inhibidor del transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT-3), DR-4-89 (Reivindicaciones: 1 parcialmente y 3).
- **Grupo inventivo 3:** composición que comprende APX3330 y un inhibidor de la Quinasa de Janus (JAK) tal como el Ruxolitinib (RUX) (Reivindicaciones: 1 parcialmente, 4 y 5).
- **Grupo inventivo 4:** composición que comprende APX3330 e inhibidores de la anhidrasa carbónica IX (CA9), seleccionados del grupo que consiste en SLC-0111 y FC13-555A (Reivindicaciones: 1 parcialmente y 6).

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

5. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Aduce el Opositor que, *“En primer lugar, la solicitud carece de concisión pues sus 9 reivindicaciones no definen específicamente las características técnicas de la composición, incluye definiciones funcionales para el agente terapéutico adicional,*

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4252 de 7 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

abarcando un sin número de posibles compuestos relacionados con un inhibidor del transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT-3), un inhibidor de la Quinasa de Janus (JAK), un inhibidor de anhidrasa carbónica IX (CA9), un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R) y su combinaciones”. Continúa el Opositor mencionando que, “Dichas definiciones funcionales incluyen una cantidad no determinada de compuestos, además, éstos no indican las condiciones ni la estructura de los componentes involucrados lo que da como resultado que la materia reclamada pretenda protección sobre una cantidad no limitada de posibles formas”.

Manifiesta el Opositor que, *“Adicional a lo anterior, la solicitud en estudio tampoco cumple con el criterio de claridad por cuanto no se definen los inhibidores de interés, tampoco se definen las proporciones de los agentes terapéuticos adicionales, siendo estos determinados por características funcionales de inhibición tal como se puede observar de la lectura de la reivindicación principal (...).”* Continúa el Opositor mencionando que, *“Como se observa, la reivindicación 1 no define ni aclara los compuestos relacionados y se limita a incluir componentes de acuerdo con los antígenos o moléculas a las cuales se une, lo que se denomina definición mediante resultados a alcanzar, que implican el cubrimiento sobre todos los desarrollos futuros que se puedan lograr con dichos grupos (...).”*

A continuación, el Opositor hace referencia a que, *“La solicitud además falla en sustentar en la descripción todas y cada una de las modalidades enseñadas por las reivindicaciones debido a que en la misma no se divulgan los agentes terapéuticos adicionales ni ejemplos que permitan extrapolar las definiciones empleadas bajo una estructura y función similares para ser comprendidos como una única materia. Así entonces, no hay sustento para incluir un inhibidor del transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT3), un anticuerpo inhibidor de la Quinasa de Janus (JAK), un inhibidor de la anhidrasa carbónica IX (CA9), el anticuerpo bevacizumab y los inhibidores de VEGF-R como un solo grupo, ni fundamento de sus características comunes por lo que los compuestos reclamados contemplan toda un área del conocimiento como es el campo de los anticuerpos y otros inhibidores, siendo únicamente determinado el anticuerpo bevacizumab (...).”*

Adicionalmente, el Opositor se refiere a que, *“las reivindicaciones 1, 2-4, 5-6, 7, 8 y 9 comprenden al menos 6 grupos inventivos, basados respectivamente en agentes terapéuticos adicionales diferentes que no se relacionan ni en su estructura ni en su función con los demás inhibidores, por lo tanto, la solicitud además incumple con el requisito de unidad de invención tal como lo determina el Art. 25 de la D. 486 (...).”*

A continuación, se refiere el Opositor a que, *“En adición a las objeciones planteadas en los párrafos anteriores, la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica y prueba de ello son los siguientes documentos publicados antes de la fecha de presentación de la solicitud en estudio: • El artículo científico titulado “APE1/Ref 1 Regulates STAT3 Transcriptional Activity and APE1/Ref 1 STAT3 Dual Targeting*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4252 de 7 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

Effectively Inhibits Pancreatic Cancer Cell Survival” publicado por Cardoso et al., con fecha 2012 10 19. • Patente europea EP 2203162 B1 titulado “Benzoquinone Derivative E3330 In Combination With Chemotherapeutic Agents For The Treatment Of Cancer And Angiogenesis” Publicado por Kelley, Mark R [US] con fecha 2008 09 22. • Publicación americana US 2009/0226500 A1 titulado “Sutures and Anti-Scarring Agents” publicado por Rui Avelar [CA] et al., con fecha 2009-09-10. El artículo científico de Cardoso et al., objeta la novedad de la solicitud en trámite ya que describe un método para inhibir la señalización de genes de hipoxia en un sujeto con necesidad del mismo, que incluye hipoxia, reparación de ADN, inflamación y angiogénesis. Veamos (...)”.

Seguidamente el Opositor se refiere a que, “Por su parte, la patente europea EP 2203162 B1 que se refiere a inhibidores redox de Ape1/Ref-1 para el tratamiento de cáncer e inhibición de angiogénesis, divulga que el compuesto E3330 del documento de Cardoso et al., es exactamente el ácido 3-[(5-(2,3-dimetoxi-6-metil-1,4-benzoquinoil))-2-nonil-2-propenoico tal como se puede observar en el sumario de dicho documento (...)”.

Luego se refiere el Opositor a que, “Adicionalmente, Cardoso et al., ya habían mencionado que el compuesto E3330 se administraba con al menos un agente terapéutico adicional tal como el S3I-201 o STATTIC, los cuales son antagonistas de STAT3(...)”. Continúa el Opositor indicando que, “Dicho documento presenta una inhibición de redox APE1 por la sinergia entre el compuesto E3330 y el bloqueo de STAT3 por STATIC o S3I-201, resultando en una potente inhibición de células Panc-1 y PaCa-2 y adicionalmente en células Pa03 y Panc 10.05. Por lo tanto, la idea de proveer una composición farmacéutica que comprenda una cantidad efectiva de ácido 3-[(5- (2,3-dimetoxi-6-metil-1,4-benzoquinoil))-2-nonil-2-propenoico (E3330), su sal o su solvato farmacéuticamente aceptable, que inhibe selectivamente la función redox de APE-1/Ref-1, y al menos un agente terapéutico adicional que consiste en un inhibidor del transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT-3), era conocida a partir de el documento de Cardoso et al.”.

A continuación, menciona el Opositor que, “Ahora bien, el documento publicado por Cardoso et al., no divulga algunos de los inhibidores específicos señalados en la reivindicación 1, como por ejemplo los inhibidores de la quinasa de Janus (JAK) seleccionables a su vez de los compuestos ruxolitinib, erlotinib, LY3009104, tofacitinib, baricitinib, CYT387, filgotinib, lestaurtinib, pacritinib y sus combinaciones. Sin embargo, el documento US 2009/0226500 de Avelar et al., ya divulgaba composiciones que comprenden agentes anti-cicatrizantes y métodos para emplear dichas composiciones en combinación con aplicaciones de sutura, por ejemplo con agentes inhibidores de JAK (ver abstract) tal como se pretende en la reivindicación 1 de la solicitud en trámite (...)”.

Concluye el Opositor manifestando que, “Dado que las características técnicas esenciales de la solicitud en trámite corresponden con las mismas determinadas por los documentos del estado del arte analizados, no puede atribuirse novedad a la composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de ácido 3-[(5- (2,3-dimetoxi-6-metil-1,4-benzoquinoil))-2-nonil-2-propenoico, su sal o su solvato farmacéuticamente



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4252 de 7 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

aceptable, que inhibe selectivamente la función redox de APE-1/Ref-1, y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor del transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT-3), un inhibidor de la Quinasa de Janus (JAK), un inhibidor de anhidrasa carbónica IX (CA9), un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R) y su combinaciones. Rogamos se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene”.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de mayo de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Cardoso, A. A. et al., 2012. PLoS ONE. Vol. 7, No. 10, Pág. e47462.	“APE1/Ref-1 Regulates STAT3 Transcriptional Activity and APE1/Ref-1-STAT3 Dual-Targeting Effectively Inhibits Pancreatic Cancer Cell Survival”	19 de octubre de 2012
D2	US/2015/018355	“Compounds and methods for treating leukemia”	15 de enero de 2015

El documento D1¹ divulga un estudio que demuestra que la actividad transcripcional de STAT3 está directamente regulada por la función redox de APE1/Ref-1, y que el bloqueo concurrente de STAT3 y la función redox APE1/Ref-1 inhibe efectivamente las funciones críticas de las células PDAC (Resumen).

El documento D2² divulga compuestos, métodos de uso y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para tratar la leucemia linfoblástica aguda (ALL) (Resumen).

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

7.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de ácido 3-[(5-(2,3-dimetoxi-6-metil-1,4-benzoquinoil))-2-nonil-2-propenoico, su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato farmacéuticamente

¹<https://journals.plos.org/plosone/article/comments?id=10.1371/journal.pone.0047462>

²<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20150115&DB=&locale=&CC=US&NR=2015018355A1&KC=A1&ND=1>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4252 de 7 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

aceptable, que inhibe selectivamente la función redox de APE-1/Ref-1, y al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor del transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT-3), un inhibidor de la Quinasa de Janus (JAK), un inhibidor de anhidrasa carbónica IX (CA9), un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R) y sus combinaciones, y en donde cuando el agente terapéutico adicional es un inhibidor STAT3, el agente terapéutico adicional es seleccionado del grupo que consiste en ácido 2-hidroxi-4-(((4-metilfenil)sulfonilo)acetil)amino)-benzoico/S3I-201, 6-nitrobenzo[b]tiofeno-1,1-dióxido/estático, OCHROMYCINONE, ácido 4-[[[(4-ciclohexilfenil)metil 1] [2-metil[(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)sulfonil]amino]acetil]amino]-benzoico (SH-4-54), ácido 4-(N-(4-Ciclohexilbencil)-2-(2,3,4,5,6 -pentafluoro-Nmetilfenilsulfonamido)acetamido)-2-hidroxibenzoico (BP-1-102), DR4-89, PG-S3-001, PGS2-002, PG-S3-003 y sus combinaciones” (Radicado N° NC2018/0012445 del 20 de noviembre de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica que comprende	Se empleó E3330 en una concentración que inhibiera la actividad redox de APE-1 (Pág. 5, Col. 1, Párr. 1).	Composición farmacéutica que comprende (Pág. 4, Párr. [0094]).
el ácido 3- [(5-(2,3-dimetoxi-6-metil-1,4-benzoquinol)]-2-nonil-2 propenoico (E3330/APX3330).	E3330 (Pág. 3, Col. 1, Párr. 2).	El compuesto E3330 (Pág. 4, Párr. [0094]).
y al menos un agente terapéutico adicional tal como PG-S3-001.	Inhibidores de STAT3 en combinación con inhibidores de la función redox de APE-1 (Pág. 5, Col. 1, Párr. 1).	El inhibidor de STAT3 (STATTIC) en combinación con E3330 (Pág. 11, Par. [0166] – Fig. 8).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un estudio que demuestra que el bloqueo combinado de STAT3 y la función redox APE-1 evidencia un efecto sinérgico que inhibe más eficazmente a las células de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) humanas. En este sentido, se determinó que la inhibición de la función redox APE-1 por E3330 evidencia una sinergia con el bloqueo de STAT3 por los inhibidores STATTIC o S3I-201, lo que resultaba en una potente inhibición de las células Panc-1 y PaCa-2, pero también de las células primarias Pa03C y Panc10.05 (Pág. 5, Col. 1 y 2 - Pág. 6, Figuras 4D y E).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición que comprende E3330 y un inhibidor de STAT3 divulgada de D1 consiste en que el inhibidor de STAT3 reivindicado es PG-S3-001.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia puesto que la solicitud no aporta ninguna prueba técnica que demuestre un efecto sinérgico entre la combinación de un inhibidor de la función redox de APE-1/Ref-1 (E3330) y un inhibidor de STAT3 (DR4-89 o PG-S3-001), que permita incrementar fuertemente la actividad antitumoral en un sujeto que padece de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC). Cabe resaltar, que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4252 de 7 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

el capítulo descriptivo únicamente demuestra la efectividad de E3330 (APX3330) por sí solo, en la inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de cocultivo *in vivo* con líneas celulares de PDAC (Fig. 16), el cual corresponde al mismo efecto técnico sugerido por D1 (Pág. 6, Figuras 4D y E).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, el incluir un inhibidor de STAT3 para regular negativamente la función redox de APE-1/Ref-1, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere al desarrollo de una composición farmacéutica que comprende el compuesto E3330 (inhibidor de la función redox de APE-1/Ref-1), el cual actúa como un agente capaz de potenciar la eficacia de STATTIC (inhibidor de STAT-3) en un modelo de leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) (Pág. 11, Par. [0166] – Fig. 8).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas de que el compuesto E3330 en combinación con STATTIC potencia la efectividad anticancerígena en un modelo de leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) del documento D2 y la composición que comprende un inhibidor de la función redox de APE-1/Ref-1 (E3330) y un inhibidor de STAT3, que demostró un efecto sinérgico relacionado con el incremento de la actividad antitumoral, en un modelo de cocultivo *in vivo* con líneas celulares de PDAC de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 2 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

8. 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	Cardoso, A. A. <i>et al.</i> , 2012. <i>PLoS ONE</i> . Vol. 7, No. 10, Pág. e47462.	1 y 2	Nivel Inventivo
D2	US/2015/018355	1 y 2	Nivel inventivo

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

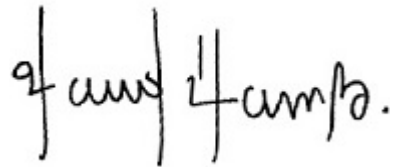
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **4252** de **7 de junio de 2019**

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

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° 4252 de 7 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0011813		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/030904		5 de mayo de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
21 de mayo de 2015				X					
Solicitante									
INDIANA UNIVERSITY RESEARCH & TECHNOLOGY CORPORATION									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		1 parcialmente y 2	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 y 2
Palabras clave utilizadas	Inhibit APEI/Ref-1, hypoxia signaling genes, redox function of Apel/Ref-1, APX-3330 OR E3330, inhibitor of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), PG-S3-001, inhibiting cancer cell growth.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/192, A61K 31/00, A61K 31/122

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	US/2009/226500	10/09/2009	-	-	A
	WO/2015/031694	05/03/2015	-	-	A
ISA/EPO/STN	Cardoso, A. <i>et al.</i> , 2012.	19/10/2012	1 y 2	Pág. 5, Col. 1 y 2 - Pág. 6, Figuras 4D y E.	Y
EPO	WO/2013/138430	10/09/2013	-	-	Y
	WO/2009/042542	02/04/2009	-	-	A
	Zou, G-M. <i>et al.</i> , 2008.	01/07/2008	-	-	A
	Fishel, M. L. <i>et al.</i> , 2011.	23/06/2011	-	-	A
	Wang, X. <i>et al.</i> , 2013.	01/04/2013	-	-	A
Patbase	US/2003/229004	11/12/2003	-	-	A
	US/2010/285008	11/11/2010	-	-	A
	US/2015/018355	15/01/2015	1 y 2	Pág. 4, Párr. [0094] - Pág. 11, Par. [0166] – Fig. 8.	Y
STNext	WO/2008/077062	26/06/2008	-	-	A

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4252 de 7 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0011813

STN	Bhakat, K. K. <i>et al.</i> , 2009.	31/03/2009	-	-	A
	Fishel, M. L. <i>et al.</i> , 2015.	30/01/2015	-	-	A
	Ali, A. M. <i>et al.</i> , 2016.	05/2016	-	-	Y, P
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Cardoso, A. <i>et al.</i> , 2012. APE1/Ref-1 Regulates STAT3 Transcriptional Activity and APE1/Ref-1-STAT3 Dual-Targeting Effectively Inhibits Pancreatic Cancer Cell Survival. PLoS ONE, 20121019 Public Library of Science. Vol: 7, Nr: 10, Page(s): e47462.				
	Zou, G-M. <i>et al.</i> , 2008. Small-molecule inhibitor of the AP endonuclease 1/REF-1 E3330 inhibits pancreatic cancer cell growth and migration. Molecular Cancer Therapeutics, 20080701 American Association for Cancer Research, US. Vol: 7, Nr: 7, Page(s): 2012 – 2021.				
	Fishel, M. L. <i>et al.</i> , 2011. Impact of APE1/Ref-1 Redox Inhibition on Pancreatic Tumor Growth. Molecular Cancer Therapeutics, 20110901 American Association for Cancer Research, US. Vol: 10, Nr: 9, Page(s): 1698 – 1708.				
	Wang, X. <i>et al.</i> , 2013. S3I-201, a novel STAT3 inhibitor, inhibits growth of human soft tissue sarcoma cell lines. World Journal of Cancer Research, 20130401 American Scientific Publishers, US. Vol: 1, Nr: 1, Page(s): 61 - 68				
	Bhakat, K. K. <i>et al.</i> , 2009. Transcriptional regulatory functions of mammalian AP-endonuclease (APE1/Ref-1), an essential multifunctional protein. University of Texas Medical Branch, Department of Biochemistry and Molecular Biology, and Sealy Center for Molecular Medicine, Galveston, Texas (TX) 77555, United States (US). Antioxidants & Redox Signaling, 11(3), pp. 621-638 In English CODEN: ARSIF2 ISSN: 1523-0864.				
	Fishel, M. L. <i>et al.</i> , 2015. Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease/Redox Factor-1 (APE1/Ref-1) Redox Function Negatively Regulates NRF2. Indiana University School of Medicine, Departments of Pediatrics, Wells Center for Pediatric Research, Pharmacology and Toxicology, Indianapolis, Indiana (IN) 46202, United States (US). Journal of Biological Chemistry (20150130), 290(5), pp. 3057-3068 In English CODEN: JBCHA3 ISSN: 0021-9258.				
	Ali, A. M. <i>et al.</i> , 2016. Applying small molecule signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) protein inhibitors as pancreatic cancer therapeutics. Molecular Cancer Therapeutics (May 2016) Vol. 15, No. 5, pp. 794-805. ISSN: 1535-7163. E-ISSN: 1538-8514. In English.				
(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 de mayo de 2019					
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO					