

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

Oficio N° 698 de 22 de enero de 2020

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 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. Modificaciones presentadas** (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio radicadas el 27 de agosto de 2019, bajo el número N° 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 6 del radicado N° NC2017/0005975 el 27 de agosto 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. 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 |

Oficio N° 698 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

|    |              |                                |                         |
|----|--------------|--------------------------------|-------------------------|
| D1 | WO2013167754 | “Radio-Pharmaceutical Complex” | 14 de noviembre de 2013 |
| D2 | WO2011098611 | “Alpha Emitting Complex”       | 18 de agosto de 2011    |

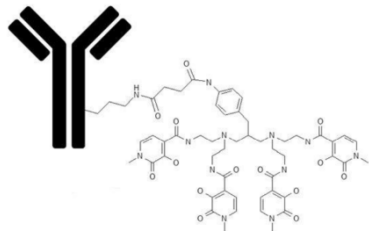
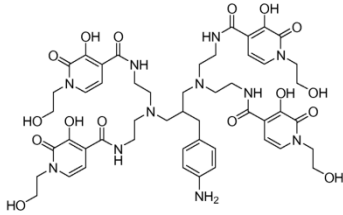
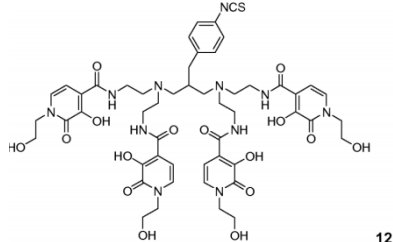
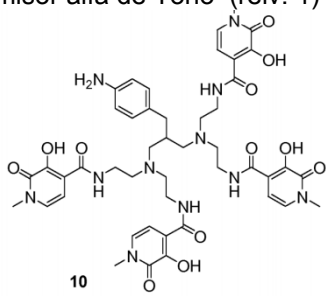
El documento D1<sup>1</sup> divulga complejos dirigidos a tejidos que comprende un residuo de ligante con cuatro HOPO y un ion de torio (resumen).

El documento D2<sup>2</sup> divulga complejos dirigidos a tejidos que comprende un residuo de ligante octadentado y un ion de torio (resumen).

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

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un complejo de torio dirigido a tejido que comprende el compuesto...” (Radicado N° NC2017/0005975 el 27 de agosto de 2019).

| Características esenciales                                                                                                                                   | D1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Un complejo de torio dirigido a tejido que comprende el compuesto</p>  | <p>Un complejo formado por el compuesto IX (pág. 34), un anticuerpo y Th</p>  <p>ejemplos 3 y 4 pág. 43</p> <p>complejo formado por compuesto 12, anticuerpo y Th</p>  <p>ejemplo 6 y 7 pág. 45 y 46</p> | <p>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)</p>  <p>10<br/>(compuesto 10 pág. 34)</p> |
| <p>Donde</p>  <p>representa una porción de direccionamiento que</p>       | <p>Donde el anticuerpo es trastusumab y Th es un isotopo <sup>227</sup>Th<sup>4+</sup><br/>ejemplos 3 y 4 pág. 43</p> <p>Donde el anticuerpo es anti-CD33 y Th es un isotopo <sup>227</sup>Th<sup>4+</sup><br/>ejemplo 6 y 7 pág. 45 y 46</p>                                                                                                                                  | <p>Trastuzumab<br/>(reiv. 1 ejemplo 8 pág. 44)</p> <p>Un ión de <sup>227</sup>Th<sup>4+</sup><br/>(reiv. 7)</p>                                                                                                                                                                                                   |

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

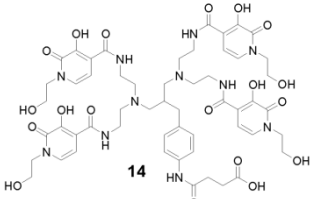
<sup>2</sup><https://patents.google.com/patent/WO2011098611A2>

Oficio N° 698 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

|                                                                                                                                                                             |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| comprende por lo menos un péptido o proteína que tiene afinidad de unión por Mesotelina, HER-2 o PSMA; y el ion 4+ de un radionucleido de torio emisor alfa tal como 227Th. |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un complejo que comprende un agente quelante de fórmula IX (pág. 33) o fórmula 12 (pág. 45) el cual está unido al anticuerpo trastuzumab (ejemplos 3 y 4 pág. 43) o anti-CD33 (ejemplo 6 y 7 pág. 45 y 46). Adicionalmente el documento D1 divulga que se puede obtener el derivado ácido por



reacción anhídrido succínico (ejemplo 18 pág. 56) y que dicho derivado permite la formación de un enlace amida con una amina épsilon de una proteína de unión a tumor.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que el compuesto de la invención comprende una porción de quelante es 3-hidroxi-1-metil-2-oxopiridina-4-carboxamida mientras que el complejo divulgado en D1 es 3-hidroxi-1-hidroxietil-2-oxopiridina-4-carboxamida.

No se observa efecto técnico debido al 3-hidroxi-1-metil-2-oxopiridina-4-carboxamida. Los complejos divulgados en D1 presentan actividad citotóxica en células HL-60.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener complejos alternativos?

Sin embargo, el uso de 3-hidroxi-1-metil-2-oxopiridina-4-carboxamida en complejos quelantes que contienen <sup>227</sup>Th<sup>4+</sup> ya había sido divulgado en el documento D2 que se refiere a complejos quelantes de Th (fórmula 10 pág. 34).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir 3-hidroxi-1-metil-2-oxopiridina-4-carboxamida del documento D2 en los complejos quelantes divulgados en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 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.

5. 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 6                      | Nivel inventivo      |

Oficio N° 698 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

|    |              |       |                 |
|----|--------------|-------|-----------------|
| D2 | WO2011098611 | 1 a 6 | Nivel inventivo |
|----|--------------|-------|-----------------|

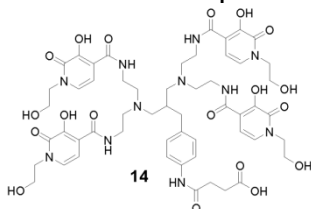
## 6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Dice el solicitante que las estructuras preferidas del documento D1 contienen grupos 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. El solicitante afirma además que estos conjugados son razonablemente estables, sin embargo se ha informado que los conjugados de anticuerpos preparados a partir de isotiocianatos fluorescentes se deterioran con el tiempo y forma guanidina en condiciones básicas.

Dice el solicitante que el documento D2 describe ligandos que poseen un grupo hidroxialquilo y que debido a la reactividad de los grupos hidroxilo, la activación como un éster activado no es posible ya que se producen múltiples reacciones competitivas que conducen a una mezcla compleja de productos a través de reacciones de esterificación. Por lo tanto, 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.

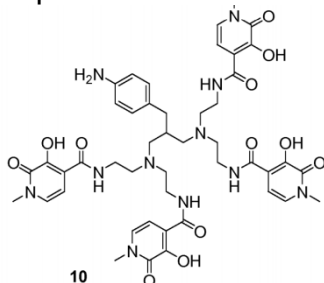
El solicitante afirma que la invención se limitó a anticuerpos afinidad de unión a mesotelina, HER2 o PSMA y que dichos conjugados no se revelan en ninguno de los documentos. Asimismo, es de resaltar que los ejemplos proporcionados en el Capítulo Descriptivo demuestran este efecto.

Es oportuno aclarar que WO2013/167754 (D1) divulga el compuesto que es derivado



ácido y que dicho derivado permite la formación de un enlace amida con una amina épsilon de una proteína de unión a tumor. Por tanto, el documento enseña exactamente el mismo tipo de enlace entre el quelante y el anticuerpo.

Respecto al documento WO2011/098611 (D2) este divulga el quelante



(compuesto 10 pág. 34), el cual es usado en complejos quelantes unidos a anticuerpos.

Por otra parte, este Despacho llama la atención al solicitante sobre los ejemplos 3 y 4 pág. 43 en D1 que enseñan la preparación de un conjugado que comprende trastuzumab que se une selectivamente a HER2. De igual manera lo divulga D1 en la reivindicación 1 y ejemplo 8 pág. 44.



Oficio N° **698** de **22 de enero de 2020**

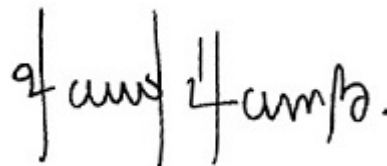
Ref. Expediente N° NC2017/0005975

Finalmente esta Oficina encuentra que los efectos de la invención son derivables de los documentos D1 y D2 ya que son alternativas de complejos conjugados que se pueden obtener de la información contenida en el estado de la técnica tales como citotoxicidad en células HL-60.

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**



Oficio N° 698 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0005975

**INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

|                                                            |   |                                            |   |           |   |                                        |              |        |  |
|------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------|---|-----------|---|----------------------------------------|--------------|--------|--|
| Solicitud No.                                              |   | Examen de patentabilidad                   |   |           |   |                                        |              |        |  |
| NC2017/0005975                                             |   | 1°                                         |   | 2°        |   | 3°                                     | X            | 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<br>(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) |              | -      |  |

|                                             |                                                         |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>CRITERIOS DE BÚSQUEDA</b>                |                                                         |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda         | 1-6                                                     |
| Palabras clave utilizadas                   | HOPO, TORIO, LIGANDO HYDROXYPYRIDINONE, ANTIBODY TISSUE |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda | CIP: A61K 51/10, A61P 35/00                             |
|                                             | CPC:                                                    |

|                                                                                                                            |                                                           |                                                 |                                        |                                           |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</b><br>(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<br>WO2011098611                              |                                                 | 1-8<br>1-8                             | Compuesto 7 pág. 39<br>comp. 12 pág. 35   | Y<br>Y                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(2) Categorías de documentos citados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“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.</p> <p>“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> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> | <p>“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.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“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.</p> |

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Fecha del reporte de búsqueda:</b> 22/11/19 |
| <b>Examinador:</b> JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA  |