

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

Señor(a)
GENENTECH INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO DE PIRROLOBENZODIAZEPINA”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/054858

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de septiembre de 2016.

PRIORIDAD: US 62/236,429 del 02 de octubre de 2015

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 13 de junio de 2018, bajo el número NC2018/0004152, 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 54 del radicado N° NC2018/0004152 del 13 de junio de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar, anticuerpos conjugados con intermedios de pirrolobenzodiazepina para formar conjugados de anticuerpo- fármaco con aplicaciones terapéuticas o de diagnóstico.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona restos de fármaco de pirrolobenzodiazepina monoalquilador unidos de forma covalente a anticuerpos mediante un enlazador de disulfuro para formar compuestos de conjugado de anticuerpo- fármaco (ADC) con aplicaciones terapéuticas o de diagnóstico.

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° NC2018/0004152 el 19 de abril de 2018, tituló la invención como: **“CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO DE**



Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

PIRROLOBENZODIAZEPINA Y MÉTODOS DE USO”. A pesar de que este título se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, contiene la expresión “*métodos de uso*”, la cual no es aceptada por esta oficina, por lo cual se sugiere el título siguiente: “CONJUGADOS DE ANTICUERPO-FÁRMACO DE PIRROLOBENZODIAZEPINA”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 11 y 12 no son claras, porque caracterizan un compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula II, a partir de un anticuerpo Ab. Sin embargo, el anticuerpo no se encuentra caracterizado por sus características estructurales como son sus secuencias, sino por su capacidad de unirse a diferentes antígenos. Se recomienda caracterizar el anticuerpo por las secuencias variables de las cadenas pesada y liviana.
- Las reivindicaciones 25 y 51 no son claras, porque utilizan el término “*alrededor*” para caracterizar la cantidad de carga promedio del fármaco y el valor p de la fórmula del compuesto. No obstante, este término no permite entender el alcance de la invención. Se sugiere eliminar este término.
- La reivindicación 27 no es clara y carece de sustento, porque utiliza la expresión “*cantidad terapéuticamente eficaz*” para caracterizar la composición farmacéutica que contiene un agente quimioterapéutico, expresión que no permite definir claramente la cantidad de la composición y no se encuentra sustentada en el capítulo reivindicatorio. Se recomienda realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 28 no es clara, porque reclama un método el cual se encuentra caracterizado por una sola etapa. Se sugiere caracterizar el método mediante otras etapas incluidas en la descripción.
- Las reivindicaciones 29, 31, 32, 33, 36, 37, 38, 53 no son concisas porque reclaman la misma información contenida en las reivindicaciones 11, 13, 14, 15, 18, 19, 20 y 30 respectivamente. Se recomienda unificar estas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 52, 53 y 54 no son claras, porque caracterizan un anticuerpo anti HER2 dependiente de un conjugado presente en la reivindicación 66, la cual no está presente en el capítulo reivindicatorio. Por tanto, no es claro a que conjugado se encuentra unido este anticuerpo. Se sugiere corregir la dependencia de estas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 30 a 33, 39, 41, 42 y 43 no son claras, porque reclaman compuestos conjugados de anticuerpo-fármaco de fórmula IIb, IIc, las secuencias variables del anticuerpo anti-HER2, las características de la fórmula general y del compuesto farmacéutico, los cuales son dependientes de un conjugado fármaco de fórmula específica IIa y de un conjugado donde p es 1, 2, 3 o 4, las cuales no incluye la fórmula general del compuesto ni las características estructurales del anticuerpo. Se recomienda corregir la dependencia de estas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 34 a 38 no son claras, porque reclaman compuestos conjugados de anticuerpo-fármaco de fórmula II d, II e, II f y las características de R⁴ y R⁵, como parámetros dependientes de un conjugado fármaco en la que R⁴ y R⁵ son cero, por lo



Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

tanto, no es claro a que conjugado pertenecen estas características. Se recomienda corregir la dependencia de estas reivindicaciones.

- Las reivindicaciones 44 a 50 no son claras, porque reclaman características de una composición farmacéutica dependientes de una misma composición farmacéutica. Se recomienda corregir la dependencia de estas reivindicaciones.
- Las reivindicaciones 44 a 50 no son claras, porque reclaman una composición farmacéutica dependiente de la misma y no del inmunoconjugado, que es el compuesto con el que se realizaría la composición. Se recomienda modificar la dependencia de estas reivindicaciones.

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

- La descripción no es suficiente, porque no divulga una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico presente en la composición farmacéutica. Además, en los ejemplos no se indica si es o no esencial el agente quimioterapéutico.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 02 de octubre 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	US2013/0266595	"Pyrrolobenzodiazepines and conjugates thereof"	10 de octubre de 2013
D2	WO2014011518	"Immunoconjugates comprising anti-cd22 antibodies"	16 de enero de 2014

El documento D1¹ divulga un conjugado que comprende dímeros de pirrolo-benzodiazepina, conectados a través de la posición N10 vía un enlazador sulfúrico a un agente de unión celular. El agente de unión celular es preferiblemente un anticuerpo (Pág. 2, párrs. [0014-0015]).

El documento D2² divulga inmunoconjugados en donde CBA es un agente de unión celular (Ab), R^{L1} y R^{L2} son independientemente seleccionados de H, metilo, o junto con el átomo de carbono al que se unen, forman un anillo de ciclopropilo (Págs. 5 y 6, párrs. [015]).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Un intermedio enlazador-fármaco de la Fórmula I:"* (Radicado N° NC2018/0004152 del 13 de junio de 2018).

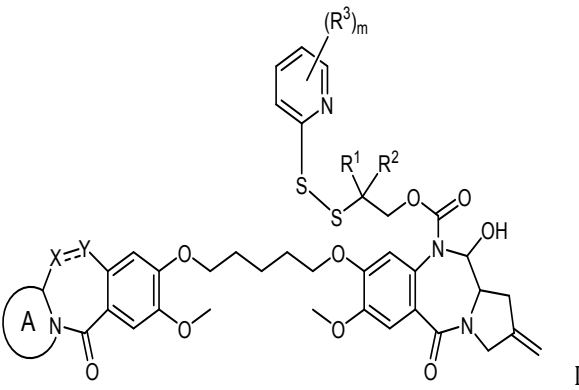
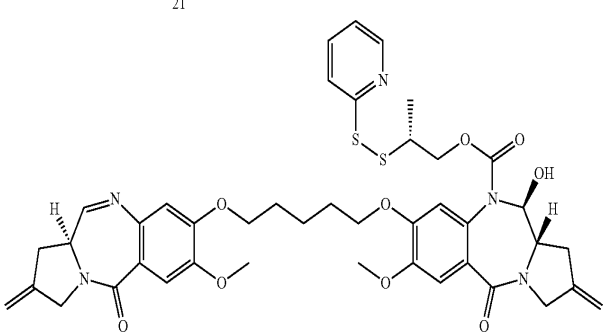
¹<https://patents.google.com/patent/US20130266595A1/en?q=US2013%2f0266595>

²<https://patents.google.com/patent/WO2014011518A1/en?q=WO2014011518>

Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

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

Características esenciales	D1
Un intermedio enlazador-fármaco de la Fórmula I:  en la que X =Y se selecciona de CH₂-CH₂, CH=CH, C(=O)-NH o CH₂-NH; A es un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de F, alquilo C₁-C₆ o =C(R)₂, donde R se selecciona independientemente de H, F, alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆, R¹ y R² se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆ o R¹ y R² forman un grupo heterociclilo o cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, R³ se selecciona independientemente de NO₂, Cl, F, CN, CO₂H o Br y m es 0, 1 o 2.	Un compuesto de formula (E) (Pág. 42, párr. [0501])  (Pág. 42, párr. [0501])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de fórmula general (A) para su uso en la preparación de compuestos conjugados y sales de los mismos (Págs. 2 y 3, párrs. [0015-0031]) para el tratamiento del cáncer (Pág. 54, reiv. 42), este documento también divulga el proceso de síntesis (Págs. 36-42), la citotoxicidad *in vitro* de estos compuestos (Pág. 43, ej. 3 párr. [0507]) en donde el compuesto 101 presentó una IC₅₀ de 22.12 µg/mL hacia SK-BR-3, demostrando su potencia para eliminar células blanco, los ensayos de proliferación celular (Pág. 44, ej. 3 párr. [0517]) en donde se observó menor crecimiento tumoral con 10 mg/kg del compuesto 101 (Pág. 45, párr. [0525], fig. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto de formula E divulgado en el documento D1 consiste en el tipo de enlace X=Y entre carbono y nitrógeno.

No se evidencia un efecto técnico asociado al incluir el tipo de enlace X=Y entre carbono y nitrógeno. Porque en la descripción no se observa el efecto del intermedio enlazador-fármaco de la fórmula I.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el intermedio enlazador- fármaco de la fórmula E conocido en el documento D1 con el fin de obtener un intermedio enlazador- fármaco alternativo?

Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

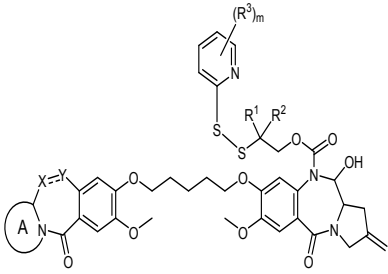
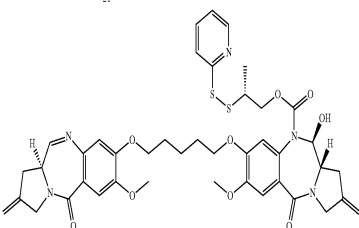
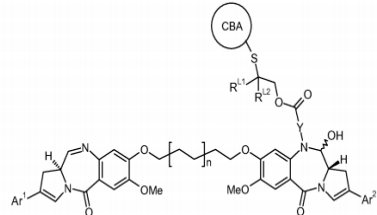
Sin embargo, el incluir variantes en el tipo de enlace X=Y entre carbono y nitrógeno para obtener el intermedio enlazador- fármaco de la fórmula I, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere al uso de conjugados de fórmula B o C en donde el enlace X=Y ha sido modificado (Pág. 4, párr. [0033]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las variantes en el tipo de enlace X=Y entre carbono y nitrógeno del documento D1, en el compuesto de formula E para el tratamiento del cáncer del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al intermedio enlazador- fármaco de la fórmula I de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 10 consiste en: “El intermedio enlazador-fármaco de la reivindicación 1, en el que R1 y R2, junto con el átomo de carbono al que se unen, forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo.” (Radicado N° NC2018/0004152 del 13 de junio de 2018).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1	D2
Un intermedio enlazador-fármaco de la Fórmula I:  en la que X =Y se selecciona de CH₂-CH₂, CH=CH, C(=O)-NH o CH₂-NH; A es un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de F, alquilo C₁-C₆ o =C(R)₂, donde R se selecciona independientemente de H, F, alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆, R¹ y R² se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆ o R¹ y R² forman un grupo heterociclilo o cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros,	Un compuesto de formula (E) (Pág. 42, párr. [0501])  (Pág. 42, párr. [0501])	El inmunoconjugado que comprende la estructura (Págs. 8 , párrs. [018])  Donde R^{L1} y R^{L2} son independientemente seleccionados de H, metilo, o junto con el átomo de carbono al que se unen, forman un anillo de ciclopropilo (Págs. 5 y 6, párrs. [015]).

Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

R ³ se selecciona independientemente de NO ₂ , Cl, F, CN, CO ₂ H o Br y m es 0, 1 o 2.		
---	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10 porque divulga compuestos de fórmula general (A) para su uso en la preparación de compuestos conjugados y sales de los mismos (Págs. 2 y 3, párrs. [0015-0031]) para el tratamiento del cáncer (Pág. 54, reiv. 42), este documento también divulga el proceso de síntesis (Págs. 36-42), la citotoxicidad *in vitro* de estos compuestos (Pág. 43, ej. 3 párr. [0507]) en donde el compuesto 101 presentó una IC₅₀ de 22.12 µg/mL hacia SK-BR-3, demostrando su potencia para eliminar células blanco, los ensayos de proliferación celular (Pág. 44, ej. 3 párr. [0517]) en donde se observó menor crecimiento tumoral con 10 mg/kg del compuesto 101 (Pág. 45, párr. [0525], fig. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 10 y el inmunoconjugado divulgado en el documento D1 consiste en la formación de un anillo de ciclopropilo entre R¹ y R².

No se evidencia un efecto técnico asociado al incluir un anillo de ciclopropilo entre R¹ y R². Porque en la descripción no se observa el efecto de este anillo en el intermedio enlazador- fármaco de la fórmula I.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el intermedio enlazador- fármaco de la fórmula E conocido en el documento D1 con el fin de obtener un intermedio enlazador- fármaco alternativo?

Sin embargo, el incluir un anillo de ciclopropilo entre R¹ y R² para obtener el intermedio enlazador- fármaco de la fórmula I, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a inmunoconjugados en donde CBA es un agente de unión celular (Ab), R^{L1} y R^{L2} son indendientemente seleccionados de H, metilo, o junto con el átomo de carbono al que se unen, forman un anillo de ciclopropilo (Págs. 5 y 6, párrs. [015]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un anillo de ciclopropilo entre R¹ y R² del documento D2, en el compuesto de formula E para el tratamiento del cáncer del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

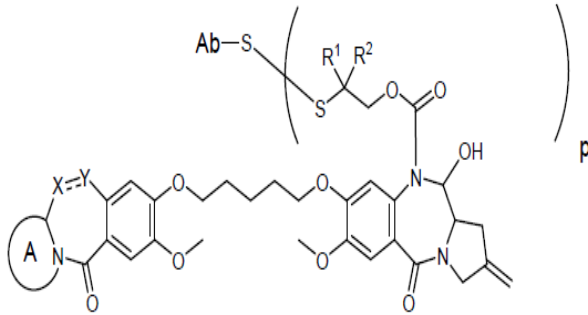
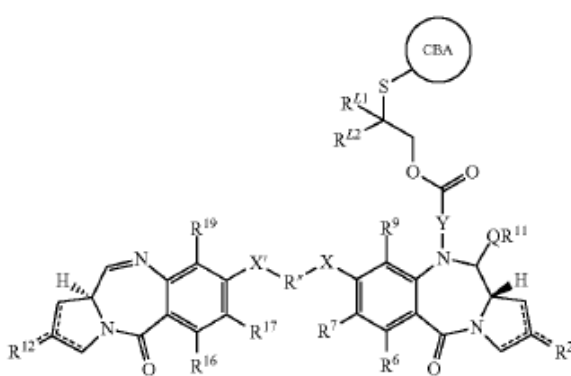
La reivindicación 11 consiste en: “*Un intermedio enlazador-fármaco de la Fórmula II:*” (Radicado N° NC2018/0004152 del 13 de junio de 2018).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Un intermedio enlazador-fármaco de la Fórmula II:	Compuestos conjugados de fórmula (A) (Pág. 2, párr. [0015]):

Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la que: X=Y se selecciona de CH₂-CH₂, CH₂-C(=O), CH=CH o CH₂-NH; A es un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de F, alquilo C₁-C₆ o =C(R)₂, donde R se selecciona independientemente de H, F, alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆; R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H o alquilo C₁-C₆ o R₁ y R₂ forman un grupo heterociclilo o cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, p es un número entero de 1 a 8, y Ab es un anticuerpo.	 Y sales donde: Las líneas punteadas indica la presencia de un doble enlace entre C₁ y C₂ o C₂ y C₃; R² es =CH₂; R⁶ y R⁹ son H; R⁷ es OR; donde R es una cadena alquílica de C₁ a C₁₂ Y es seleccionado de un enlace sencillo R^{L1} y R^{L2} son H y metil; Q es O; R¹¹ es H; R¹², R¹⁶, R¹⁹ y R¹⁷ son definidos como R², R⁶, R⁹ y R⁷ respectivamente; R" es C₃₋₁₂ es una cadena alquílica que puede ser interrumpida por un heteroátomo; X y X' son O; CBA representa un agente de unión celular; (Pág. 2, párr. [0015]).
---	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11 porque divulga compuestos de fórmula general (A) para su uso en la preparación de compuestos conjugados y sales de los mismos (Págs. 2 y 3, párrs. [0015-0031]) para el tratamiento del cáncer (Pág. 54, reiv. 42), este documento también divulga el proceso de síntesis (Págs. 36-42), la citotoxicidad *in vitro* de estos compuestos (Pág. 43, ej. 3 párr. [0507]) en donde el compuesto 101 presentó una IC₅₀ de 22.12 µg/mL hacia SK-BR-3, demostrando su potencia para eliminar células blanco, los ensayos de proliferación celular (Pág. 44, ej. 3 párr. [0517]) en donde se observó menor crecimiento tumoral con 10 mg/kg del compuesto 101 (Pág. 45, párr. [0525], fig. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 11 y el compuesto de formula A divulgado en el documento D1 consiste en el tipo de enlace X=Y entre carbono y nitrógeno.

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir el tipo de enlace X=Y entre carbono y nitrógeno en el intermedio enlazador- fármaco. Porque en la reivindicación 11 no se caracterizó correctamente el anticuerpo por sus características estructurales como son sus SEQ ID y porque en la descripción no se observa el efecto del intermedio enlazador-fármaco de la fórmula II.

Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el intermedio enlazador- fármaco de la fórmula A conocido en el documento D1 con el fin de obtener un intermedio enlazador- fármaco alternativo?

Sin embargo, el incluir variantes en el tipo de enlace X=Y entre carbono y nitrógeno para obtener el intermedio enlazador- fármaco de la fórmula II, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere al uso de conjugados de fórmula B o C en donde el enlace X=Y entre carbono y nitrógeno ha sido modificado (Pág. 4, párr. [0033]).

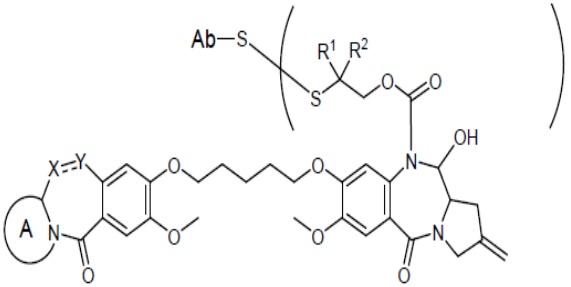
En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las variantes en el tipo de enlace X=Y entre carbono y nitrógeno del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 11. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el fragmento del anticuerpo que se encuentra unido al conjugado, tiene la capacidad de unirse a BMPR1B, E16, STEAP1, 0772P, MPF, Napi3b, Sema5b, PSCA hlg, ETBR, MSG783, STEAP2, TrpM4m, CRIPTO, CD21, CD79b, FcRH2, HER2, NCA, MDP, IL20Rα, Brevican, EphB2R, ASLG659, PSCA, GEDA, BAFF-R, CD22, CD79a, CXCR5, HLA-DOB, P2X5, CD72, LY64, FcRH1, IRTA2 o TENB2 (Pág. 52, reiv. 23), es modificado con cisteína (Pág. 52, reiv. 24), en el que p es 1 (Pág. 2, párr. [0015]), la carga del anticuerpo la cual puede estar en un rango de 1 a 8 (Pág. 9, párr. [0137]), en donde la composición farmacéutica que contiene el conjugado puede contener un excipiente (Pág. 31, párrs. [0439-0442]), una cantidad efectiva de un agente quimioterapéutico (Pág. 52, reiv. 32) y un método para preparar el conjugado el cual comprende un paso de reacción entre el agente de unión celular y el compuesto D (Pág. 54, reiv. 41).

Las reivindicaciones dependientes 12-28 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al intermedio enlazador- fármaco de la fórmula II de la reivindicación 11, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 29 consiste en: “*Un compuesto conjugado de anticuerpo-fármaco de la Fórmula II: (...)*” (Radicado N° NC2018/0004152 del 13 de junio de 2018).

Tabla 4. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Un intermedio enlazador-fármaco de la Fórmula II:  o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la que:	Compuestos conjugados de fórmula (A) (Pág. 2, párr. [0015]):

Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

X=Y se selecciona de CH₂-CH₂, CH₂-C(=O), CH=CH o CH₂-NH; A es un anillo heterocíclico de 5 miembros o 6 miembros, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de F, alquilo C₁-C₆ o =C(R)₂, donde R se selecciona independientemente de H, F, alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆; p es un número entero de 1 a 8, y Ab es un anticuerpo anti-HER2 que comprende (a) HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22, (b) HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23, (c) HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24, (d) HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, (e) HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20 y (f) HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21.	R² es =CH₂; R⁶ y R⁹ son H; R⁷ es OR; donde R es una cadena alquílica de C₁ a C₁₂ Y es seleccionado de un enlace sencillo R^{L1} y R^{L2} son H y metil; Q es O; R¹¹ es H; R¹², R¹⁶, R¹⁹ y R¹⁷ son definidos como R², R⁶, R⁹ y R⁷ respectivamente; R" es C₃₋₁₂ es una cadena alquílica que puede ser interrumpida por un heteroátomo; X y X' son O; CBA representa un agente de unión celular; (Pág. 2, párr. [0015]).
---	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 29 porque divulga compuestos de fórmula general (A) para su uso en la preparación de compuestos conjugados y sales de los mismos (Págs. 2 y 3, párrs. [0015-0031]) para el tratamiento del cáncer (Pág. 54, reiv. 42), este documento también divulga el proceso de síntesis (Págs. 36-42), la citotoxicidad in vitro de estos compuestos (Pág. 43, ej. 3 párr. [0507]) en donde los compuestos 101 presentó una IC₅₀ de 22.12 µg/mL hacia SK-BR-3, demostrando su potencia para eliminar células blanco, los ensayos de proliferación celular (Pág. 44, ej. 3 párr. [0517]) en donde se observó menor crecimiento tumoral con 10 mg/kg del compuesto 101 (Pág. 45, párr. [0525], fig. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 29 y el intermedio enlazador-fármaco de la Fórmula II divulgado en el documento D1 consiste en el tipo de enlace X=Y y las secuencias de los CDRs del anticuerpo anti-HER2.

El efecto técnico que se logra al modificar el tipo de enlace X=Y y las secuencias de los CDRs del anticuerpo anti-HER2 es su potencia para eliminar células blanco, mediante ensayos de proliferación celular *in vitro* en donde los ADC 108, 102, 203 y 201 presentaron una IC₅₀ de 0.6, 3.3, >1000 y 0.1 (ng/mL) respectivamente hacia SK-BR-3 (Pág. 181, tabla. 4), además la eficacia de los conjugados en la reducción del volumen tumoral en ensayos *in vivo* (págs. 183-186, figs. 3-10).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los compuestos conjugados de la fórmula A conocido en el documento D1 con el fin de mejorar la potencia y la eficacia de los conjugados hacia el volumen tumoral?

Sin embargo, el incluir modificaciones en el tipo de enlace X=Y y las secuencias de los CDRs del anticuerpo anti-HER2 para mejorar la potencia y la eficacia de los conjugados

Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

hacia el volumen tumoral, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere a conjugados fármaco- anticuerpo (ADC) HER2 (Pág. 28, párrs. [0405-0408], los cuales pueden ser modificados en su estructura durante sus síntesis (Págs. 39 y 42).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir modificaciones en el tipo de enlace X=Y y las secuencias de los CDRs del anticuerpo anti-HER2 del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 29. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el fragmento del anticuerpo que se encuentra unido al conjugado, contiene secuencias CDRs las cuales reconocen los epítopes (Pág. 8, párrs. [0129-0130]) y tiene la capacidad de unirse a HER2 (Pág. 52, reiv. 23), es modificado con cisteína (Pág. 52, reiv. 24), en el que p es 1 (Pág. 2, párr. [0015]), la carga del anticuerpo la cual puede estar en un rango de 1 a 8 (Pág. 9, párr. [0137]), en donde la composición farmacéutica que contiene el conjugado puede contener un excipiente (Pág. 31, párrs. [0439-0442]), una cantidad efectiva de un agente quimioterapéutico (Pág. 52, reiv. 32), en donde el agente terapéutico adicional es un inmunoconjugado que se une a 2C4 (Pág. 31, párr. [0433]), en la que el agente terapéutico se selecciona de trastuzumab o pertuzumab (Pág. 31, párr. [0433]).

Las reivindicaciones dependientes 30-50 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al intermedio enlazador- fármaco de la fórmula II de la reivindicación 29, 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	US2013/0266595	1-50	Nivel inventivo
D2	WO2014011518	10	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.

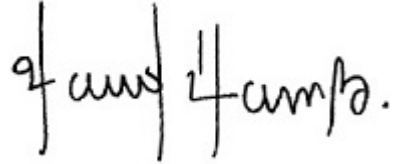
Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de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



Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2018/0004152		Examen de patentabilidad							
		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2016/054858		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 30/09/2016							
Fecha de determinación estado de la técnica 02/10/2015				Prioridad X		Presentación			
Solicitante GENENTECH 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	1-54
Palabras clave utilizadas	Pyrrolobenzodiazepines, conjugate, antibody and HER2 Pirrobenzodiazepina, conjugados, anticuerpo y HER2
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 487/04, C07K 16/18, C07K 16/28, C07D 519/00, C07K 16/32

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⁾
Lens	US2014/0105922	17/04/20144	-	-	A
Patbase	US2014/030279	30/01/2014	-	-	A
	US2015/0165063	18/06/2015	-	-	A
	US2017/002074	05/01/2017	-	-	P
	US2013/266595	10/10/2013	1-50	(Pág. 2, párrs. [0014-0015]), (Pág. 42, párr. [0501]), (Pág. 2, párr. [0015]), (Pág. 8, párrs. [0129-0130]), (Pág. 52, reiv. 23), (Pág. 52, reiv. 24), (Pág. 2, párr. [0015]), (Pág. 9, párr. [0137]), (Pág. 31, párrs. [0439-0442]), (Pág. 52, reiv. 32), (Pág. 31, párr. [0433]), (Pág. 31, párr. [0433]), (Págs. 2 y 3, párrs. [0015-0031]), (Pág. 54, reiv. 42), (Págs. 36-42), (Pág. 43, ej. 3 párr. [0507]), (Pág. 44, ej. 3 párr. [0517]), (Pág. 45, párr. [0525], fig. 1).	X
Espacenet	WO2014/096368 WO2014/011518	26/06/2014 16/01/2016	- 10	- (Págs. 5 y 6, párrs. [015]), Págs. 5 y 6, párrs. [015]).	A Y
STNext	WO2015/052321	16/04/2015	-	-	A
	WO2014/057073	17/04/2014	-	-	A
	WO2014/057074	14/04/2014	-	-	A
	WO2012/155019	15/11/2012	-	-	A
⁽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		

Oficio N° 878 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0004152

“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.	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: (04/10/2019)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	