

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6305 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

Señores
GAN&LEE PHARMACEUTICALS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA, MÉTODO DE PREPARACIÓN Y USO MÉDICO DE LOS MISMOS”***.

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/CN2016/107455.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de noviembre de 2016.

PRIORIDAD: CN201510856641.1 30 de Noviembre 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 08 de mayo de 2020, bajo el número NC2018/0005854, 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 15 del radicado N° NC2018/0005854 del 08 de mayo de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar inhibidores de CDK4 / 6 con mayor actividad, selectividad y biodisponibilidad a fin de proporcionar más opciones clínicas para el tratamiento de enfermedades asociadas con la proliferación celular anormal, como el cáncer (Pág. 4, segundo párrafo).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula estructural I, método de su preparación y composiciones farmacéuticas que las comprenden (pág. 4, “resumen de la invención”).

1. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 14 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que cuando se pretende reclamar un “*producto de combinación*”, no se está refiriendo a un producto tangible como una composición o un kit de partes sino que hace parte de un método de tratamiento que no es susceptible de patentabilidad.

4. De la solicitud de patente



Oficio N° 6305 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

4.1. 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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0005854 del 08 de mayo de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “COMPUESTOS DERIVADOS DE 2-(PIRIDIN-2-IL)AMINO PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS, COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El capítulo reivindicatorio no es claro, ya que presenta 2 reivindicaciones independientes donde en cada una de éstas reclaman un elemento diferente de la invención. Lo anterior se fundamenta en que el capítulo descriptivo ilustra que todos los elementos de las reivindicaciones independientes hacen parte de la misma invención compuestos de fórmula estructural (I) y método para su preparación. De acuerdo con lo anterior, el solicitante debe replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que en la reivindicación independiente se incluyan las características esenciales de la invención que el solicitante desea proteger, y en las reivindicaciones dependientes se describan características particulares de algún elemento de la reivindicación independiente.

De conformidad con la anterior objeción, se sugiere modificar además el preámbulo y la respectiva dependencia de la reivindicación 12, la cual se comprende como una reivindicación que en su preámbulo debe reclamarse como procedimiento y no como se encuentra establecida.

A pesar de lo señalado en el primer examen de fondo, el solicitante hace caso omiso a la objeción relacionada con la reivindicación 15, la cual tal como se encuentra reclamada no es entendible como un kit de partes, porque no se comprende si se está refiriendo la solicitante a un kit de partes o no, ya que dicho “kit” resulta impreciso al no señalar las características técnicas esenciales del mismo, es decir, que esté conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito o efecto técnico. En este tipo de reivindicaciones además se debe tener en cuenta que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, denominada sinergia entre los componentes, es necesaria para el propósito final. Por lo tanto, la reivindicación dirigida a proteger un kit-de-partes de cumplir con un requisito esencial como es que el centro de la invención sea una combinación nueva e inventiva de dos o más compuestos conocidos que provienen de preparaciones independientes para una finalidad terapéutica específica, en la que el producto será comercializado en forma de kit-de-partes. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias o eliminar dicha reivindicación 15.

En cuanto a la reivindicación 14, objetada por tratarse de un método de tratamiento, aunque el solicitante cambie el preámbulo de dicha reivindicación hacia un producto tangible como una composición o kit de partes, se advierte que contiene materia

Oficio N° 6305 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

demasiado general al pretender reclamar familias completas de compuestos que no tienen sustento en la descripción. Se sugiere eliminar dicha reivindicación.

5. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de Laboratorios LEGRAND S.A.

El Opositor menciona en su escrito, que la presente solicitud no cumple los requisitos de claridad y concisión, por la manera en que está reclamada la materia de la presente solicitud, que la presente solicitud además hace referencia a usos y métodos de tratamiento y que además existen dos documentos que afectarían los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud, a saber:

- WO 2010/075074, publicado el 01 de julio de 2010: Señala el Opositor que dicho documento se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares y que la única diferencia entre los compuestos revelados en este documento, frente a la presente solicitud consiste en el nitrógeno que hace parte del anillo benzimidazol en lugar de un anillo de indol. Señala que la diana farmacológica es prácticamente la misma y por tanto dicho documento le restaría nivel inventivo a la presente solicitud.
- WO 2013/173506, publicada el 21 de noviembre de 2013: Frente a dicho documento, también menciona el Opositor que afectaría como mínimo el nivel inventivo ya que revela compuestos estructuralmente muy cercanos a los reclamados en la presente solicitud, con la única diferencia de un carbonilo en el anillo biciclo fusionado que puede ser un indol. Por lo tanto considera que dicho documento también afecta los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud y solicita que se deniegue la patente de invención.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de Noviembre de 2015, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010075074	"PROTEIN KINASE INHIBITORS"	01/Julio/2010

El documento D1¹ enseña compuestos derivados de benzimidazol piridin/pirimidin aminas que presentan actividad sobre proteínas quinasas del tipo CDK y por tanto adecuados contra patologías proliferativas (resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (Art 18 D486)

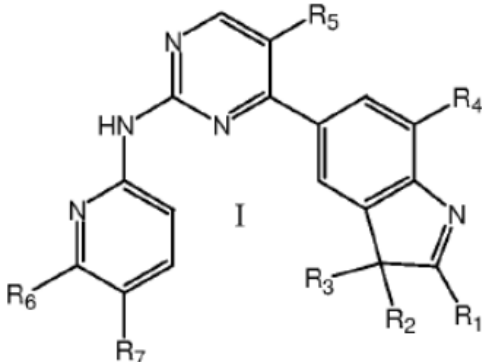
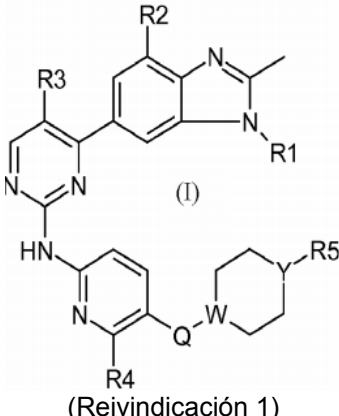
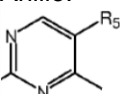
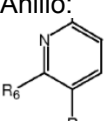
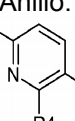
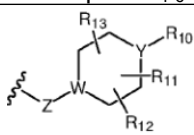
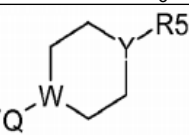
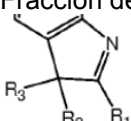
1URL:https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=WO&NR=2010075074A1&KC=A1&FT=D&ND=4&date=20100701&DB=EPODOC&locale=en_EP

Oficio N° 6305 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

La reivindicación 1 reclama: “*Un compuesto de fórmula estructural I*” (Radicado No. NC2018/0005854 del 08 de mayo de 2020)

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

Características esenciales	D1
	 (Reivindicación 1)
Anillo: 	Anillo: 
R ⁵ es H o halógeno	R ³ es H o F
Anillo: 	Anillo: 
R ⁶ es H o alquilo C ₁₋₆	R ⁴ es H o CH ₃
R ⁷ es 	
Z es CH ₂ , O, S	Q es CH ₂ , O, S
Y y W son independientemente C, N, S, O,	Y y W son C y N
R ¹⁰ a R ¹³ son H y R ¹⁰ es H o alquilo C ₁₋₁₀	R ⁵ es alquilo C ₁₋₁₀
R ⁴ es H	R ² es H
Fracción del anillo: 	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga compuestos derivados de benzimidazol piridin/pirimidin aminas que presentan actividad sobre proteínas quinasas del tipo CDK y por tanto adecuados contra patologías proliferativas (resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1, consiste en el anillo de nitrógeno que hace parte del anillo benzimidazol en lugar de un anillo de indol.

No obstante dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico a la presente invención, porque a partir de la información del capítulo descriptivo no es posible determinarlo.

Oficio N° 6305 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

En este punto vale la pena señalar, que no se puede establecer una ventaja técnica relacionada con la actividad anticancerígena de los compuestos de la presente invención, sobre los del documento D1, que también presentan actividad sobre proteínas quinasas del tipo CDK y que mostraron una disminución en el tamaño tumoral al administrar los compuestos de D1 (tabla 7).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos revelados en el documento D1, para proveer compuestos inhibidores de la proteína quinasa, alternativos a los conocidos en el estado del arte?

Sin embargo, el documento D1 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. En el documento D1 se enseñan compuestos estructuralmente muy cercanos a los de la presente invención, que también actúan por vía de inhibición de proteínas quinasas tipo CDK, y en donde la única diferencia la constituye un átomo de carbono en vez de uno de nitrógeno en el anillo de indol. En este punto vale la pena anotar, que dichas modificaciones en los anillos conocidos, son variaciones de rutina para cualquier persona medianamente versada en la materia, quien reconoce las variaciones relacionadas con isómeros clásicos y los bioisómeros, en donde una fracción –N– de un anillo se puede reemplazar por un –C–, como es el caso del indol por el benzimidazol, y como se puede comprobar en la bibliografía básica ².

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia con sus conocimientos en química orgánica, habría podido variar un heteroátomo del anillo principal de los compuestos anticancerígenos del documento D1, para llegar de manera alternativa al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2 a 13 y 15 no contemplan características que hagan inventiva la invención, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2010075074	1 a 13 y 15	Nivel Inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante señala, como respuesta al primer examen de fondo, y frente al documento D1, que Comparados con LY2835219 (compuesto de referencia del documento D1), algunos compuestos de la presente solicitud como, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 17, muestran una mayor actividad inhibitoria sobre la proliferación de la línea celular U87MG del glioma humano, como puede verse en la Tabla 11 de la presente solicitud. Asimismo, lo realiza comparando distintos ensayos como el realizado para la actividad inhibitoria de CDK6 de los compuestos 12, 13, 17, 30, 38, 42 y 43 listadas en la Tabla 1 de la presente solicitud, el cual según el solicitante es superior a la actividad de LY2835219, entre otros ensayos, para concluir de manera general que la amplitud

² **Silverman, R. B.**, “The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action”. Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

Oficio N° 6305 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

de compuestos de la presente invención, reclamados en la reivindicación 1, tienen nivel inventivo sobre los compuestos del documento D1. Finalmente, el solicitante señala que la reivindicación 14 modificada (equivalente a la reivindicación 15 del último pliego reivindicatorio), busca proteger el producto de combinación que comprende uno o más compuestos de la invención, excipientes farmacéuticamente aceptables y/o preferiblemente una sustancia adicional biológicamente activa. Que dicha combinación es equivalente a una composición farmacéutica, la cual corresponde a un producto tangible o un bien que es susceptible de ser protegido por medio de una patente, de acuerdo con el Artículo 14 de la Decisión 486.

Frente a los anteriores argumentos presentados por el solicitante, es necesario desvirtuar la afirmación general de que los compuestos de la presente solicitud tienen superioridad demostrada sobre los compuestos del documento D1, ya que cuando se realiza la revisión de los ensayos, y específicamente nos referimos a los resultados de las tablas 1 a 4 del capítulo descriptivo, es claro que el compuesto de referencia de D1 (LY2835219) en varios resultados mostró superioridad en los valores de IC₅₀ (nM), frente a los compuestos de la presente solicitud, por lo que el análisis del solicitante fue selectivo para algunos ensayos en donde puede que sí se demuestre una superioridad sobre una diana específica (como por ejemplo MDB-MA-231, de la tabla 5), frente a los ejemplos 12 y 17 de la presente solicitud, pero contrario sensu en la tabla 4 (ensayo sobre CDK) el compuesto de referencia del documento D1 mostró unos mejores resultados que los mismos 12 y 17 de la presente solicitud. Por lo anterior, se puede afirmar lo siguiente: 1) Puede que algunos de los ejemplos específicos de la presente solicitud tengan un efecto técnico superior frente al compuesto de referencia del documento D1, pero no para cualquier diana farmacológica sino para las específicas mostradas en las tablas 5 en adelante, resultados que como se demostró anteriormente son controversiales, si se observan los resultados obtenidos en las comparaciones de las tablas 1 a 4 de la descripción; 2) como en la reivindicación 1 se está pretendiendo proteger múltiples compuestos de manera general, no puede atribuirse un nivel inventivo a todos ellos (ni generalizar), ya que las comparaciones realizadas demostraron lo contrario frente al compuesto de referencia del documento D1, en algunas ocasiones y sólo en algunos ensayos podría sustentarse un nivel inventivo de una molécula frente a otra (pero no para la generalidad de la reivindicación 1). Por lo anterior, no se cumple el requisito de nivel inventivo para la presente solicitud. Finalmente, frente a los argumentos presentados respecto a la reivindicación que aparentemente reclama un “kit de partes” (nueva reivindicación 15), nos permitimos volver a aclarar en qué consiste dicho producto, ya que tal como se encuentra redactado resulta impreciso al no señalar las características técnicas esenciales del mismo, es decir, que esté conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito o efecto técnico. En este tipo de reivindicaciones además se debe tener en cuenta que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, denominada sinergia entre los componentes, es necesaria para el propósito final. Por lo tanto, la reivindicación dirigida a proteger un kit-de-partes de cumplir con un requisito esencial como es que el centro de la invención sea una combinación nueva e inventiva de dos o más compuestos conocidos que provienen de preparaciones independientes para una finalidad terapéutica específica, en la que el producto será comercializado en forma de kit-de-partes.

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



Oficio N° 6305 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 6305 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0005854		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/CN2016/107455		28 de noviembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad		Presentación		
30 de Noviembre de 2015					X				
Solicitante									
GAN&LEE PHARMACEUTICALS									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	14	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 13 y 15
Palabras clave utilizadas	PROTEIN KINASE INHIBITORS; CDK KINASES CANCER INDOLE BENZYMIDAZOLE CELL PROLIFERATION.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 401/14, C07D 471/04, A61K 31/506, A61P 35/00, A61P 35/02, A61P 31/18, A61P 9/10, A61P 9/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
EPO	WO2010/075074	01/Julio/2010	1 a 13 y 15	(reivindicación 1, resumen y tabla 7)	X
Google patents	WO2013/173506	21/Noviembre/2013	N/A	N/A	A
fivelPoffices	WO2013173506	21/Noviembre/2013	N/A	N/A	A
fivelPoffices	CN102007124	6/Abril/2011	N/A	N/A	A
STN	WO2005076854	25/Agosto/2005	N/A	N/A	A
	WO9811095	19/Marzo1998	N/A	N/A	A
	WO03062236	31/Julio/2003	N/A	N/A	A
ORBIT	WO2011101409	25/Agosto/2011	N/A	N/A	A
PATBASE	WO2010075074	1/Julio/2010	N/A	N/A	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		

Oficio N° 6305 de 29 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0005854

“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.	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: 12/05/2020	
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZÁLEZ	