

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 63972

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 8 de agosto de 2018, con el N° NC2018/0008340, por MEDIMMUNE LIMITED, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "CONJUGADOS DE PIRROBENZODIAZEPINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2017/052988 del 10 de febrero de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 836 el 21 de agosto de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 7161, notificado el 18 de junio de 2020, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0008340 el 16 de septiembre de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2018/0008340 del 19 de mayo de 2020.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 15 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0008340 del 19 de mayo de 2020, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1 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° NC2018/0008340 del 19 de mayo de 2020.

Resolución N° 63972

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener conjugados que comprendan una pirrolobenzodiazepina (PBD) y un enlazador de fármaco para el tratamiento del cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona conjugados que comprenden una pirrolobenzodiazepina (PBD) y el enlazador de fármaco precursor de fórmula general I.

6.2 Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de febrero de 2016 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	US20110256157	“Pyrrolobenzodiazepines and conjugates thereof”	20 de octubre de 2010
D2	US7557099	“Pyrrolobenzodiazepines as key intermediates in the synthesis of dimeric cytotoxic pyrrolobenzodiazepines”	07 de julio de 2009

El documento D1¹ divulga conjugados que comprenden compuestos pirrolobenzodiazepina enlazados a través de la posición N10 a un agente de unión celular (Pág. 2, párr. [0014]), este documento divulga la estructura química del fármaco modificado (Figs. 1a y 1b, pág. 104, reiv. 54).

El documento D2² divulga el método para sintetizar compuestos de fórmula IIIb, en donde la unión del puente de pirrolobenzodiazepinas es un grupo alquilo de C₃ a C₁₂, el cual puede estar interrumpido por heteroátomos como O (Col. 4, lins. 4-42, cols. 45 y 46, ej. 13)

6.3 Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.4 Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un conjugado de fórmula I: (...)” (Radicado N° NC2018/0008340 del 19 de mayo de 2020).

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

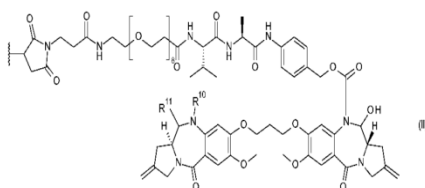
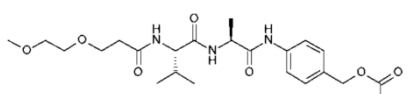
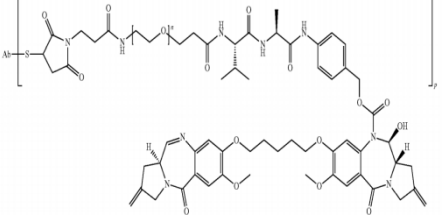
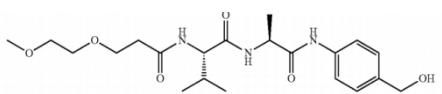
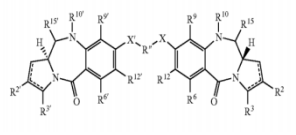
Características esenciales	D1	D2
Un conjugado de fórmula I: L-(D ^L) _p (I)	Un conjugado de acuerdo a la fórmula: $Ab-(L-D)_p$ (Pág. 103, reiv. 46)	No menciona
caracterizado porque L es una unidad de ligando,	Donde Ab es un anticuerpo unido, (Pág. 103, reiv. 46)	No menciona

¹<https://patents.google.com/patent/US20110256157?q=US2011256157>.

²<https://patents.google.com/patent/US7557099?q=benzodiazepine+and+dimer+and+diether+and+linkage+and+3>.

Resolución N° 63972

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

DL es una unidad de enlazador del fármaco de fórmula II:  en donde ya sea: (a) R¹⁰ y R¹¹ forman un enlace doble nitrógeno-carbono entre los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos; o (b) R¹¹ es OH, y R¹⁰ es:  p es un número entero de 1 a 20	L es un conector al fármaco PBD (D) de fórmula (Pág. 105, reiv. 54)  R¹⁰ y R¹¹ forman un doble enlace nitrógeno-carbono entre los átomos a los que están unidos o R¹⁰ es unido a la siguiente molécula  P es un número de 1 a 8 (Pág. 103, reiv. 46, pág. 70, esquema. 11, compuesto. 51)	Fármaco PBD de fórmula IIIb  donde R'' es un grupo alquilo de C₃ a C₁₂, el cual puede estar interrumpido por heteroátomos como O (Col. 4, lins. 4-42, cols. 45 y 46, ej. 13)
---	---	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga conjugados que comprenden compuestos pirrolobenzodiazepina enlazados a través de la posición N10 a un agente de unión celular (Pág. 2, párr. [0014]), para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer (Pág. 52, párr. [1010]), este documento también divulga el diseño experimental de los compuestos intermedios necesarios para la obtención de los conjugados finales (Pág. 75, párr. [1087]-pág. 92, párr. [1288]), la conjugación a distintos anticuerpos entre estos trastuzumab junto con su proporción fármaco-anticuerpo (Págs. 92 y 93, tabla 1), ensayos de proliferación celular *in vitro* (Pág. 93 y 94, figs. 2 y 3), ensayo de inhibición de crecimiento tumoral (Pág. 94, párrs. [1323-1326]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el conjugado de pirrolobenzodiazepina (PBD) divulgado en el documento D1 consiste en la longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD, en la solicitud corresponde a 3 átomos de carbono y en el documento D1 es de 5 átomos de carbono.

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir una longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD de tres átomos de carbono, porque las pruebas técnicas suministradas demuestran que los conjugados que contienen 5 átomos presentan mayor efecto citotóxico con una IC₅₀ de 0.0006377 mg/mL (Anexo I) y también reducen el volumen del tumor (fig. 6), respecto al IC₅₀ de 0.009554 mg/mL del compuesto de la solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado de PBD conocido en el documento D1 con el fin de obtener un conjugado de PBD alternativo?

Sin embargo, el cambiar la longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD de tres átomos de carbono para obtener conjugados de PBD, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la síntesis de compuestos PBD unidos mediante cadenas de diferente longitud, entre estos tres átomos de carbono (Cols. 45 y 46, ej. 13).



Resolución N° 63972

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

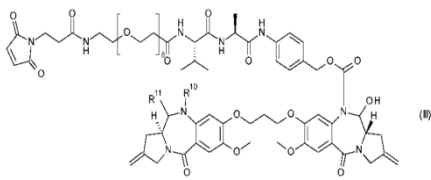
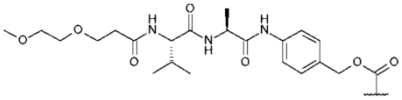
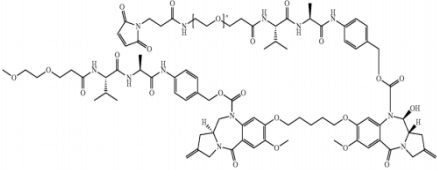
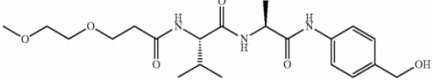
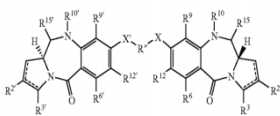
En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD de tres átomos de carbono del documento D2 en el conjugado de PBD divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona el conjugado de D^L-B y D^L-A (Pág. 103, reiv. 46), anticuerpos que se unen a uno más antígenos asociados a tumor o receptores de superficie celular como BMPR1B, E16, STEAP1, 0772P, MPF, Napi3b, Sema 5b, PSCA hlg, ETBR, MSG783, STEAP2, TrpM4, CRIPTO, CD21, CD79b, FcRH2, HER2, NCA, MDP, IL20R-alfa, Brevican, EphB2R, ASLG659, PSCA, GEDA, BAFF-R, CD22, CD79a, CXCR5, HLA-DOB, P2X5, CD72, LY64, FcRH1, IRTA2, TENB2 (Págs. 23-26 párrs. [0556-0591], pág. 103, reiv. 47), el tratamiento de algunos anticuerpos con un agente reductor para reducir los enlaces disulfuro (Pág. 14, párr. [0400]), la modificación del anticuerpo con cisteína (Pág. 22, párrs. [0536]), composiciones farmacéuticas que comprenden el conjugado (Pág. 54, párrs. [1019-1020]) y una metodología de síntesis del fármaco y el acoplamiento con el anticuerpo (Págs. 75- 93, párrs. [1087-1301]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 y 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al conjugado de PBD de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 12 consiste en: “Un compuesto de fórmula III: (...)” (Radicado N° NC2018/0008345 del 8 de agosto de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula III:	Un compuesto que tiene la estructura (Pág. 108, reiv. 72)	Fármaco PBD de fórmula IIIb (Col. 4, lins. 4)
 en donde ya sea: (a) R ¹⁰ y R ¹¹ forman un enlace doble nitrógeno-carbono entre los átomos de nitrógeno y carbono a los que están unidos; o (b) R ¹¹ es OH, y R ¹⁰ es: 	 R ¹⁰ y R ¹¹ forman un doble enlace nitrógeno-carbono entre los átomos a los que están unidos o R ¹⁰ es unido a la siguiente molécula  (Pág. 108, reiv. 72, pág. 70, esquema. 11, compuesto. 51)	 donde R'' es un grupo alquilo de C ₃ a C ₁₂ , el cual puede estar interrumpido por heteroátomos como O (Col. 4, lins. 4-42, cols. 45 y 46, ej. 13)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12 porque divulga conjugados que comprenden compuestos pirrolobenzodiazepina enlazados a través de la posición N10 a un agente de unión celular (Pág. 2, párr. [0014]), para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer (Pág. 52, párr. [1010]), este documento también divulga el diseño experimental de los compuestos intermedios necesarios para la obtención de los conjugados finales (Pág. 75, párr. [1087]-pág. 92, párr. [1288]), la conjugación a distintos anticuerpos entre estos

Resolución N° 63972

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

trastuzumab junto con su proporción fármaco-anticuerpo (Págs. 92 y 93, tabla 1), ensayos de proliferación celular *in vitro* (Pág. 93 y 94, figs. 2 y 3), ensayo de inhibición de crecimiento tumoral (Pág. 94, párrs. [1323-1326]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 12 y el compuesto de pirrolobenzodiazepina (PBD) divulgado en el documento D1 consiste en longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD, en la solicitud corresponde a 3 átomos de carbono y en el documento D1 es de 5 átomos de carbono.

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir una longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD de tres átomos de carbono, porque las pruebas técnicas suministradas demuestran que los conjugados que contienen 5 átomos presentan mayor efecto citotóxico con una IC_{50} de 0.0006377 mg/mL (Anexo I) y también reducen el volumen del tumor (fig. 6), respecto al IC_{50} de 0.009554 mg/mL del compuesto de la solicitud.

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

Sin embargo, el cambiar una longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD de tres átomos de carbono para obtener compuestos de PBD, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la síntesis de compuestos PBD unidos mediante cadenas de diferente longitud, entre estos tres átomos de carbono (Cols. 45 y 46, ej. 13).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD de tres átomos de carbono del documento D2 en el compuesto de PBD divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona el compuesto de estructura similar a B y A (Págs. 107-108, reivs.66, 69 y 72).

Las reivindicaciones dependientes 13 y 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de PBD de la reivindicación 16, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6.5 Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que *“Uno de los puntos más importantes es que el documento Gregson et al., divulga y enseña que el compuesto denominado 4b, que presenta un puente de pentileno, es significativamente más citotóxico que el compuesto 4a, que presenta un puente de propileno(...) (...) Los datos mostrados en el Anexo I muestran la existencia de un efecto técnico sorprendente e inesperado para los compuestos de la presente invención, siendo estos compuestos más activos de lo que originalmente, y a la luz del estado de la técnica (Gregson et al.) se esperaba de ellos, respecto, y en comparación, con compuestos que tienen un puente de pentileno (D1). Así, el efecto técnico asociado a la presencia de un puente de propileno en los compuestos de la invención, respecto de un puente de pentileno, para los compuestos descritos en D1, es que los conjugados de PBD con puente de propileno (invención) muestran una actividad*



Resolución N° 63972

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

mayor de la esperada, a la luz de la información descrita en el estado de la técnica (Gergson et al.) (...)

Se aclara que el solicitante tiene razón en afirmar que el documento *Gergson et al.*, adjuntado por el solicitante en respuesta al primer requerimiento por Art. 45, divulga el compuesto contenido en el documento D1, denominado allí como compuesto 4b. Demostrando mediante ensayos de citotoxicidad mayor efecto citotóxico, que el compuesto que contiene una cadena alquímica que separa los dos anillos de PBD de tres átomos de carbono reclamado por el solicitante. Si bien es cierto que el solicitante demostró que el compuesto reclamado presenta mejor efecto respecto a lo reportado *Gergson et al.*, para compuestos con puente de propileno, es importante persuadir al solicitante en que no es correcto realizar la comparación directa entre el compuesto reivindicado por el solicitante y el contenido en *Gergson et al.*, porque en este último reporte se determinó el efecto citotóxico solamente del fármaco, mientras que el solicitante reportó el efecto del conjugado anticuerpo-fármaco, así que es muy probable que el resultado encontrado por el solicitante corresponda al efecto conjunto de las moléculas contenidas en el conjugado (anticuerpo+fármaco). Adicionalmente, se debe aclarar que esta Oficina baso el análisis del efecto técnico en la comparación entre el compuesto reclamado por el solicitante y el compuesto contenido en D1, el cual presenta mayor efecto citotóxico con una IC₅₀ de 0.0006377 mg/mL (Anexo I) y también reduce el volumen del tumor (fig. 6). Por lo tanto, para esta Oficina no es procedente conceder una patente para un conjugado cuyos componentes son conocidos en el estado de la técnica y en donde la única características diferencial no le atribuye un efecto técnico mejor, al efecto conocido en D1.

El solicitante afirma que *“Ninguno de dichos dos documentos se vería incitada o dirigida a elegir un puente de 3 átomos de carbono y esperar que dichos compuestos presentaran una actividad mejor de la esperada a la luz de la información descrita en el estado de la técnica, particularmente en Gergson et al.,(...)”*

Se aclara que tanto el documento D2 como el artículo *Gergson et al.*, adjuntado por el solicitante mencionan la inclusión de dímeros de PBD de diferente longitud de átomos de carbono, en especial compuestos con puente de propileno. Es importante precisar que esta Oficina evalúa el efecto técnico respecto al documento más cercano en este caso el documento D1, de tal manera que al evidenciar que la invención no presenta un efecto técnico, determina cuál es la característica diferencial y evidencia que esta se encuentra sugerida en el documento D2, lo que nos permite concluir que la solicitud se trata de una alternativa.

SEPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0008340 del 19 de mayo de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “CONJUGADOS DE PIRROBENZODIAZEPINA ENLAZADOS A ANTICUERPOS ASOCIADOS A TUMOR”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,



Resolución N° 63972

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

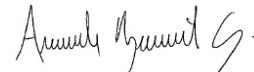
RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “CONJUGADOS DE PIRROBENZODIAZEPINA ENLAZADOS A ANTICUERPOS ASOCIADOS A TUMOR”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a MEDIMMUNE LIMITED, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 13 de octubre de 2020



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2020.10.13
12:02:05 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

